



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



***Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία***

***"ΦΛΕΒΙΚΕΣ ΘΡΟΜΒΩΣΕΙΣ ΣΕ ΑΣΥΝΗΘΕΙΣ ΘΕΣΕΙΣ.  
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ."***

υπό

**ANNAΣ Ζ. ΘΕΟΔΟΤΟΥ**

Ειδικευμένης Γεν. Χειρουργικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης  
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

### **Επιβλέπων:**

Γεώργιος Κούβελος, Επίκουρος Καθηγητής *Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,*  
*Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

### **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Γ. Κούβελος
2. Α. Γιαννούκας
3. Μ. Ματσάγκας

### **Αναπληρωματικό μέλος:**

Ν. Ρούσας

### **Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

Venus thrombosis at unusual sites. Diagnostic and management algorithm.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κο Μιλτιάδη Ματσάγκα και σε όλο το διδακτικό προσωπικό του μεταπτυχιακού προγράμματος, για την ευκαιρία που μου δόθηκε να συμμετάσχω σε αυτό.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον επιβλέποντά μου, Επίκουρο Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής κο Γεώργιο Κούβελο, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε δίνοντάς μου τη δυνατότητα να εκπονήσω τη μεταπτυχιακή μου εργασία στο συγκεκριμένο αντικείμενο.

Τέλος, ευχαριστώ στην οικογένεια και τους συναδέλφους μου που με στήριξαν καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μαθημάτων και κατά την εκπόνηση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.

*Άννα Ζ. Θεοδότου*

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Οι φλεβικές θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις, ενώ έχουν στοιχειοθετηθεί επαρκώς, η έλλειψη σχετικών ισχυρών κλινικών μελετών έχει ως αποτέλεσμα η αντιμετώπισή τους να βασίζεται στην εμπειρία από την εν τω βάθει θρόμβωση των κάτω άκρων και την πνευμονική εμβολή.

**Μεθοδολογία:** Διερευνήθηκε κάθε διαφορετική ασυνήθης θέση φλεβικής θρόμβωσης, ως προς την επιδημιολογία, την αιτιοπαθογένεια, τη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση, χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων του PubMed για άρθρα από το 2010 έως το 2020.

**Αποτελέσματα:** Η βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε τη θρόμβωση των σπλαγχνικών φλεβών ως τη συνηθέστερη «ασυνήθης» θέση φλεβικής θρόμβωσης, με τη θρόμβωση της πυλαίας και το σύνδρομο Budd-Chiari να παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Αναφέρονται επίσης η θρόμβωση της σπληνικής φλέβας και των μεσεντερικών φλεβών, η θρόμβωση στις εγκεφαλικές φλέβες και στους φλεβώδεις κόλπους του εγκεφάλου, στις αμφιβληστροειδικές φλέβες, στις φλέβες των άνω άκρων, στην έσω σφαγίτιδα και την βραχιονοκεφαλική (ανώνυμο) φλέβα, στην άνω κοίλη και την άζυγο φλέβα, στην κάτω κοίλη και τη λαγόνιο φλέβα, στη νεφρική και τη σπερματική φλέβα, καθώς επίσης στην ωοθηκική και τη ραχιαία φλέβα του πέους.

**Συμπεράσματα:** Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής των θρομβώσεων και η άμεση έναρξη χορήγησής της, εξατομικευμένη αναλόγως του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου του ασθενούς, αποτελεί την αρχική επιλογή. Η θρομβόλυση, συστηματική ή τοπικά κατευθυνόμενη με καθετήρα, η θρομβεκτομή, χειρουργική ή διαδερμική και η αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή τοποθέτηση stent, αναφέρονται στην πλειονότητα των θρομβώσεων ως εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις, ή ασθενείς που δεν βελτιώνονται παρά τη χορήγηση επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής.

## Λέξεις – Κλειδιά:

Φλεβικές θρομβώσεις, ασυνήθεις θέσεις.

## Abstract

**Introduction:** Venous thrombosis at unusual sites, while well-documented, lack relevant robust clinical trials and result in treatment based on experience of deep lower extremity thrombosis and pulmonary embolism.

**Methods:** There was a search of different vein thrombosis sites in terms of epidemiology, etiology, diagnosis and treatment using PubMed search base, for articles since 2010 to 2020.

**Results:** Intestinal vein thrombosis is the most common "unusual" site of venous thrombosis, with portal vein thrombosis and Budd-Chiari syndrome being of particular interest. The study also reports thrombosis of the splenic vein and mesenteric veins, cerebral venous and sinuses thrombosis, thrombosis of the retinal veins, the veins of the upper extremities, of the internal jugular and the branchiocephalic vein, the superior vena cava and the azygos vein, the inferior vena cava and the iliac vein, the renal and seminal vein, as well as the ovarian and dorsal vein of the penis.

**Conclusion:** Anticoagulation is the cornerstone treatment of vein thrombosis and immediate onset, individualized according to the patient's thrombotic and bleeding risk, is the initial choice. Systemic or locally directed catheter thrombolysis, thrombectomy, surgical or percutaneous, and balloon or stent angioplasty are reported in the majority of thromboses as alternative treatment options, especially in patients with recurrent thrombosis or patients who are not improving, despite adequate anticoagulant therapy.

## Key words:

Vein thrombosis, unusual sites.

## Πίνακας περιεχομένων

<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....</b>	<b>3</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>5</b>
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....</b>	<b>7</b>
<b>ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....</b>	<b>8</b>
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΣΠΛΑΓΧΝΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ (SPLANCHNIC VEIN THROMBOSIS, SVT) .....</b>	<b>9</b>
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΠΥΛΑΙΑΣ ΦΛΕΒΑΣ (PORTAL VEIN THROMBOSIS, PVT) .....	9
<i>Μη κιρρωτική πυλαία θρόμβωση .....</i>	<i>11</i>
<i>Κιρρωτική πυλαία θρόμβωση.....</i>	<i>15</i>
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΩΝ ΜΕΣΕΝΤΕΡΙΩΝ ΦΛΕΒΩΝ (MESENTERIC VEIN THROMBOSIS, MVT) .....	17
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΗΣ ΣΠΛΗΝΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ (SPLENIC SPLANCHNIC VEIN THROMBOSIS, SPST).....	21
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΤΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ (BUDD CHIARI SYNDROME, BCS).....	23
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ ΚΑΙ ΦΛΕΒΩΔΩΝ ΚΟΛΠΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ(CEREBRAL VENOUS AND SINUS THROMBOSIS, CSV) .....</b>	<b>26</b>
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΑΜΦΙΒΛΗΣΤΟΕΙΔΙΚΩΝ ΦΛΕΒΩΝ (RETINAL VEIN OCCLUSION, RVO) .....</b>	<b>32</b>
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΦΛΕΒΩΝ ΤΩΝ ΑΝΩ ΑΚΡΩΝ (UPPER-EXTREMITY DEEP VEIN THROMBOSIS, UEDVT).....</b>	<b>35</b>
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΕΣΩ ΣΦΑΓΙΤΙΔΑΣ ΦΛΕΒΑΣ (JUGULAR VEIN THROMBOSIS, JVT).....</b>	<b>40</b>
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΒΡΑΧΙΟΝΟΚΕΦΑΛΙΚΗΣ (ΑΝΩΝΥΜΟΥ) ΦΛΕΒΑΣ (BRANCHIOCEPHALIC VEIN THROMBOSIS, BCVT) .....</b>	<b>42</b>
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΑΝΩ ΚΟΙΛΗΣ ΦΛΕΒΑΣ (SUPERIOR VENA CAVA THROMBOSIS, SVCT) .....</b>	<b>43</b>
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΑΖΥΓΟΥ ΦΛΕΒΑΣ (AZYGOS VEIN THROMBOSIS, AVT).....</b>	<b>44</b>
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΗΣ ΦΛΕΒΑΣ (INFERIOR VENA CAVA THROMBOSIS, IVCT).....</b>	<b>45</b>
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΛΑΓΟΝΙΟΥ ΦΛΕΒΑΣ (ILIAC VEIN THROMBOSIS, IVT) .....</b>	<b>48</b>
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ (RENAL VEIN THROMBOSIS, RVT) .....</b>	<b>49</b>
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ (TESTICULAR VEIN THROMBOSIS, TVT).....</b>	<b>51</b>
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΟΘΗΚΙΚΗΣ ΦΛΕΒΑΣ (OVARIAN VEIN THROMBOSIS, OVT) .....</b>	<b>52</b>
<b>ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΡΑΧΙΑΙΑΣ ΦΛΕΒΑΣ ΤΟΥ ΠΕΟΥΣ (ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ MONDOR) .....</b>	<b>54</b>
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>	<b>55</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>61</b>

## Εισαγωγή

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, αποτελεί παγκοσμίως την τρίτη συχνότερη αιτία οξέος καρδιαγγειακού συμβάματος μετά από το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, με ετήσια επίπτωση 1-2 επεισόδια ανά 1000 άτομα. Οι συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις της θρομβοεμβολικής νόσου που συναντώνται στην καθημερινή κλινική πρακτική αφορούν στα δύο τρίτα του συνόλου το εν τω βάθει φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων και στο ένα τρίτο τις πνευμονικές αρτηρίες. Η βλάβη του ενδοθηλίου του αγγείου, η ελάττωση της ταχύτητας ροής και η αύξηση της γλοιότητας του αίματος (τριάδα του Virchow), αποτελούν τους βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς της θρόμβωσης. Η κατανόηση της παθογένειας της θρόμβωσης έχει συμβάλει στην αντιμετώπιση της θρομβοεμβολικής νόσου που έχει ως πρωταρχικό στόχο την πρωτογενή πρόληψη και εν συνεχεία την άμεση διάγνωση και θεραπεία τόσο της οξείας φάσης όσο και μακροπρόθεσμα της μείωσης του κινδύνου υποτροπής.<sup>(1)</sup>

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος μπορεί δυνητικά να συμβεί σε οποιοδήποτε τμήμα του φλεβικού δικτύου. Η διαγνωστική προσπέλαση και η θεραπευτική αντιμετώπιση των φλεβικών θρομβώσεων σε ασυνήθεις θέσεις αποτελεί πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς διάφορων ειδικοτήτων, δεδομένου ότι οι θρομβώσεις αυτές αποτελούν σπάνιες κλινικές οντότητες που παρουσιάζουν ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις με δυνητικά θανατηφόρο έκβαση, ή μπορεί να ανευρίσκονται τυχαία στο πλαίσιο απεικονιστικής διερεύνησης άλλων νοσημάτων.<sup>(2)</sup> Λόγω έλλειψης ισχυρών μελετών που να αφορούν στην αντιμετώπιση των φλεβικών θρομβώσεων σε ασυνήθεις θέσεις, συχνά η διαχείριση της διάγνωσης και θεραπείας τους αποτελεί προέκταση της εμπειρίας στην εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων και στην πνευμονική εμβολή, παρόλο που οι θρομβώσεις αυτές εμφανίζουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά.<sup>(3)</sup>

Η συνηθέστερη «ασυνήθης» θέση θρόμβωσης απαντάται στις σπλαγχνικές φλέβες (Splanchnic Vein Thrombosis, SVT), και περιλαμβάνει τη θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (Portal Vein Thrombosis, PVT), τη θρόμβωση των μεσεντέριων φλεβών (Mesenteric Vein Thrombosis, MVT), τη θρόμβωση της σπληνικής φλέβας (splenic Splanchnic Vein Thrombosis, spSVT) και τη θρόμβωση των ηπατικών φλεβών (Budd Chiari Syndrome, BCS). Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος μπορεί επίσης να διαγνωστεί στις εγκεφαλικές φλέβες και στους φλεβώδεις κόλπους του εγκεφάλου (Cerebral Venous and Sinus thrombosis, CSVT), στις αμφιβληστροειδικές φλέβες

(Retinal Vein Occlusion, RVO), στις φλέβες των άνω άκρων (Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis, UEDVT), στην έσω σφαγίτιδα (Jugular Vein Thrombosis, JVT) και στην βραχιονοκεφαλική (ανώνυμο) φλέβα (Branchiocephalic Vein Thrombosis, BCVT), στην άνω κοίλη (Superior Vena Cava Thrombosis, SVCT) και στην άζυγο φλέβα (Azygos Vein Thrombosis, AVT), στην κάτω κοίλη (Inferior Vena Cava Thrombosis, IVCT), και στη λαγόνιο φλέβα (Iliac Vein Thrombosis, IVT), στη νεφρική (Renal Vein Thrombosis, RVT), και στη σπερματική φλέβα (Testicular Vein Thrombosis, TVT), καθώς επίσης στην ωοθηκική (Ovarian Vein Thrombosis) και στη ραχιαία φλέβα του πέους (νόσος του Mondor).<sup>(1)</sup>

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία θεωρήθηκε σκόπιμη η ενδελεχής περιγραφή της επιδημιολογίας, της κλινικής εικόνας, της εργαστηριακής διερεύνησης και της θεραπευτικής αντιμετώπισης των θρομβώσεων αυτών. Η συζήτηση επικεντρώνεται στην ομαδοποίηση της αιτιολογικής, διαγνωστικής και θεραπευτικής προσπέλασης των θρομβώσεων σε ασυνήθεις θέσεις, καθώς επίσης και τα νεότερα δεδομένα για τη χρήση σε αυτές των από του στόματος άμεσων δρώντων αντιπηκτικών.

## Μεθοδολογία

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση στη βάση δεδομένων του PubMed από το 2010 έως το 2020, χρησιμοποιώντας τις φράσεις «vein thrombosis at unusual sites» και «atypical vein thrombosis» καθώς επίσης με λέξεις κλειδιά σχετικά με την κάθε θέση θρόμβωσης ξεχωριστά – splanchnic, cerebral, retinal, upper-extremity, jugular, branchiocephalic, superior vena cava, azygos, inferior vena cava, iliac, renal, testicular, ovarian vein thrombosis και Mondor's disease. Χρησιμοποιήθηκαν κυρίως ανασκοπήσεις με αναφορά στην επιδημιολογία, στην κλινική εικόνα, στη διάγνωση και στη θεραπευτική αντιμετώπιση των θρομβώσεων αυτών, καθώς επίσης και κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών επιτροπών. Ξεχωριστή αναζήτηση έγινε επίσης για τη θέση των από του στόματος άμεσων δρώντων αντιπηκτικών στη θεραπεία των θρομβώσεων σε ασυνήθεις θέσεις. Οι βιβλιογραφικές αναφορές των άρθρων, ερευνήθηκαν για αναγνώριση άλλων σχετικών ανασκοπήσεων. Λήφθηκαν υπόψη τα άρθρα που αφορούσαν μελέτη στον άνθρωπο και τέθηκε περιορισμός στην αγγλική γλώσσα.



### Πίνακας 1. Ασυνήθεις Θέσεις Φλεβικής Θρόμβωσης

Ασυνήθεις Θέσεις Φλεβικής Θρόμβωσης
Θρόμβωση Σπλαγγχνικών φλεβών (Splanchnic Vein Thrombosis, SVT)
Θρόμβωση πυλαίας φλέβας (Portal Vein Thrombosis, PVT)
Θρόμβωση μεσεντέριων φλεβών (Mesenteric Vein Thrombosis, MVT)
Θρόμβωση σπληνικής φλέβας (splenic Splanchnic Vein Thrombosis, spSVT)
Θρόμβωση ηπατικών φλεβών (Budd Chiari Syndrome, BCS)
Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών και φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου (Cerebral Venous and Sinus thrombosis, CSVT)
Θρόμβωση αμφιβληστροειδικών φλεβών (Retinal Vein Occlusion, RVO)
Θρόμβωση φλεβών των άνω άκρων (Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis, UEDVT)
Θρόμβωση έσω σφαγίτιδας φλέβας (Jugular Vein Thrombosis, JVT)
Θρόμβωση βραχιονοκεφαλικής (ανωνύμου) φλέβας (Branchiocephalic Vein Thrombosis, BCVT)
Θρόμβωση άνω κοίλης φλέβας (Superior Vena Cava Thrombosis, SVCT)
Θρόμβωση αζύγου φλέβας (Azygos Vein Thrombosis, AVT)
Θρόμβωση κάτω κοίλης φλέβας (Inferior Vena Cava Thrombosis, IVCT)
Θρόμβωση λαγονίου φλέβας (Iliac Vein Thrombosis, IVT)
Θρόμβωση νεφρικής φλέβας (Renal Vein Thrombosis, RVT)
Θρόμβωση σπερματικής φλέβας (Testicular Vein Thrombosis, TVT)
Θρόμβωση ωοθηκικής φλέβας (Ovarian Vein Thrombosis)
Θρόμβωση ραχιαίας φλέβας του πέους (νόσος του Mondor)

## Θρόμβωση σπλαγγχνικών φλεβών (Splanchnic Vein Thrombosis, SVT)

Η πυλαία φλέβα σχηματίζεται από τη συμβολή της άνω μεσεντερίου και της σπληνικής φλέβας, στην οποία εκβάλλει η κάτω μεσεντερική φλέβα. Η πυλαία φλέβα συμβάλλει κατά 70% στην αιμάτωση του ήπατος, ενώ η ηπατική αρτηρία κατά 30%. Η πυλαία φλέβα χωρίζεται στον αριστερό και στον δεξιό κλάδο και μαζί με την ηπατική αρτηρία καταλήγουν στα κολποειδή του ήπατος αρδεύοντας τα ηπατοκύτταρα. Στη συνέχεια το αίμα συγκεντρώνεται στις ηπατικές φλέβες, οδηγείται στην κάτω κοίλη φλέβα και επιστρέφει στον δεξιό κόλπο της καρδιάς. Στην άνω μεσεντερική φλέβα αποχετεύεται το λεπτό έντερο, το τυφλό, η σκωληκοειδής απόφυση, το ανιόν και το εγκάρσιο κόλον, ενώ η αριστερή κολική καμπή, το κατίον, το σιγμοειδές και το άνω τμήμα του ορθού αποχετεύεται προς το πυλαίο φλεβικό σύστημα μέσω της κάτω μεσεντερίου φλέβας.

## Θρόμβωση πυλαίας φλέβας (Portal Vein Thrombosis, PVT)

Η PVT είχε συσχετιστεί από τους κλινικούς ιατρούς του 19<sup>ου</sup> και στις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα με διάφορες παθήσεις συμπεριλαμβανομένων της κίρρωσης ήπατος και της πυλαίας υπέρτασης, των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, του καρκίνου και ως συνέπεια ενδοκοιλιακών επεμβάσεων.<sup>(4)</sup> Εμφανίζεται με συχνότητα 1% περίπου στο γενικό

πληθυσμό και αφορά συνήθως στο εξωηπατικό τμήμα της πυλαίας, ενώ δεν είναι ασυνήθης η συνύπαρξη θρόμβωσης στο ενδοηπατικό τμήμα της πυλαίας, στη σπληνική και στην άνω μεσεντέριο φλέβα.<sup>(2)</sup>

### Αιτιολογία

Όλες οι φλεβικές θρομβώσεις είναι πολυπαραγοντικές λόγω των συστατικών της τριάδας του Virchow, την υπερπηκτικότητα, το ενδοθηλιακό τραύμα και τη μειωμένη αιματική ροή. Η χαμηλής πίεσης, αργής ροής και η υψηλού όγκου αιμοδυναμική του πυλαίου φλεβικού συστήματος έχει ως αποτέλεσμα ένα μοναδικό αγγειακό περιβάλλον, που προστατεύει το ήπαρ από την ισχαιμία. Η αιτιολογία της μη κιρρωτικής PVT περιλαμβάνει συστηματικές διαταραχές που αφορούν στο 50-60% των περιπτώσεων, κληρονομικές και επίκτητες θρομβοφιλίες και διάφορους συστηματικούς και τοπικούς παράγοντες κινδύνου. Οι παράγοντες κινδύνου στους ασθενείς με κιρρωτική PVT σχετίζονται κυρίως με την πυλαία υπέρταση, η οποία μειώνει την ταχύτητα της αιματικής ροής στην πυλαία, καθώς επίσης με κληρονομικές και επίκτητες θρομβοφιλίες και άλλους συστηματικούς και τοπικούς παράγοντες (πίνακας 1).

Πίνακας 2. Παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης πυλαίας φλέβας<sup>(4)</sup>

Μη κιρρωτική PVT	Κιρρωτική PVT
<b><u>Συστηματικές διαταραχές</u></b> Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα (αληθής πολυκυτταραιμία, ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία, πρωτοπαθής μυελοϊνώση) Μετάλλαξη JAK2 V617F Κακοήθειες	<b><u>Συστηματικές διαταραχές</u></b> Προχωρημένη πυλαία υπέρταση με μειωμένη ταχύτητα αιματικής ροής στην πυλαία Σύνδρομο υποκλοπής από μεγάλα αντόματα πυλαιοσυστηματικά shunt Κακοήθειες
<b><u>Κληρονομικές θρομβοφιλίες</u></b> Παράγοντας V Leiden Μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A Έλλειψη πρωτεΐνης S και C Έλλειψη αντιθρομβίνης	<b><u>Κληρονομικές θρομβοφιλίες</u></b> Παράγοντας V Leiden Μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A
<b><u>Επίκτητες θρομβοφιλίες</u></b> Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία	<b><u>Επίκτητες θρομβοφιλίες</u></b> Αύξηση παράγοντα VIII Έλλειψη πρωτεΐνης S και C Έλλειψη αντιθρομβίνης
<b><u>Άλλοι συστηματικοί παράγοντες κινδύνου</u></b> Αυτοάνοσα νοσήματα και αγγειίτιδες Φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου Εγκυμοσύνη Εξωγενής ορμονική υποκατάσταση	<b><u>Άλλοι συστηματικοί παράγοντες κινδύνου</u></b> Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα Άλλοι εξωγενείς παράγοντες
<b><u>Τοπικοί παράγοντες κινδύνου</u></b> Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις Παγκρεατίτιδα, χολοκυστίτιδα, εκκολπωματίτιδα, φλεγμονή ομφάλιου λώρου Τραύμα Ενδοκοιλιακή κακοήθεια Χειρουργικές επεμβάσεις Σπληνεκτομή, παγκρεατεκτομή, γαστρική παράκαμψη, ηπατεκτομή, μεταμόσχευση ήπατος	<b><u>Τοπικοί παράγοντες κινδύνου</u></b> Ενδοκοιλιακές κακοήθειες (ηπατοκυτταρικός καρκίνος) Ενδοκοιλιακές επεμβάσεις (ηπατεκτομή, χειρουργικό shunt) Τοπική περιοχική θεραπεία για ηπατοκυτταρικό καρκίνο (εμβολισμός με χημειοθεραπευτικά ή ακτινοβολία) TIPS*

\*Transjugular Intrahepatic Portal Shunt (διασφαγιτιδική ενδοπατική πυλαιοσυστηματική επικοινωνία)

Η θρομβοφιλία χαρακτηρίζεται από κληρονομική ή επίκτητη υπερπηκτικότητα, που οδηγεί σε φλεβικές και σπανίως σε αρτηριακές θρομβώσεις. Η υπερπηκτικότητα είναι εμφανής και στις δύο κατηγορίες PVT (κιρρωτική και μη κιρρωτική), αλλά συχνά ελέγχεται από διαφορετικές οδούς. Φαίνεται ότι η ισορροπία του μηχανισμού αιμόστασης στην κίρρωση είναι επιρρεπής στην υπερπηκτικότητα, όπως καταδεικνύεται σε *in vitro* μελέτες παραγωγής θρομβίνης,<sup>(5)</sup> προερχόμενη κυρίως από τα μειωμένα επίπεδα της πρωτεΐνης C και τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα VIII. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C αποτελεί το φυσικό αναστολέα του παράγοντα VIII, με τον τελευταίο να είναι ο πιο ισχυρός παράγοντας γένεσης της θρομβίνης. Έτσι τα υψηλά επίπεδα του παράγοντα VIII (FVIII), τα χαμηλά επίπεδα της πρωτεΐνης C (PC) και ο λόγος FVIII/PC αποτελούν ένα δείκτη υπερπηκτικότητας στην κίρρωση, μεταβολές οι οποίες σχετίζονται με δυσμενή πρόγνωση στους ασθενείς αυτούς.<sup>(4)</sup>

## Μη κιρρωτική πυλαία θρόμβωση

### *Κλινική εικόνα*

Η οξεία PVT χαρακτηρίζεται από ήπιο έως σοβαρό κοιλιακό άλγος, πυρετό και διάρροιες. Συνήθως αφορά στο εξωηπατικό τμήμα της πυλαίας, αλλά μπορεί να συνοδεύεται από θρόμβωση του ενδοηπατικού τμήματος, της άνω μεσεντερίου και της σπληνικής φλέβας. Η επέκταση του θρόμβου στις μεσεντέριες φλέβες έχει ως αποτέλεσμα την ισχαιμία του εντέρου και σχετίζεται με υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας.<sup>(4)</sup> Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς μπορεί να αποτελέσει τυχαίο απεικονιστικό εύρημα κατά τη διερεύνηση άλλης παθολογίας.

Η χρόνια μορφή της PVT αποτελεί διαδοχικό στάδιο της οξείας νόσου. Η απουσία επανασηραγγοποίησης του θρόμβου, σχηματίζει ένα δίκτυο πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων (carvenoma) στις πύλες του ήπατος πιέζοντας τα χοληφόρα προκαλώντας χολόσταση, ενώ ο απεικονισμός αυτών συμβαδίζει με χρόνια θρόμβωση της πυλαίας.<sup>(1)</sup> Η πυλαία υπέρταση συνοδεύομενη από σπληνομεγαλία, ασκίτη και κίρσους οισοφάγου που μπορεί να αιμορραγήσουν, αποτελούν τα βασικά χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου. Η επιβίωση των ασθενών με μη κιρρωτική PVT εξαρτάται από την υποκείμενη αιτιολογία, αλλά συνήθως έχει καλή πρόγνωση. Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη με 178 ασθενείς, η 5ετής επιβίωση ήταν 96% και η συχνότερη σοβαρή κλινική εκδήλωση ήταν η αιμορραγία από κίρσους οισοφάγου.<sup>(6)</sup>

Άλλες μελέτες αναφέρουν 70% 5ετή επιβίωση των ασθενών.<sup>(6)</sup> Οι υπόλοιπες επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης συμπεριλαμβανομένου του ασκίτη και της πυλαιοσυστηματικής εγκεφαλοπάθειας είναι λιγότερο συχνές.

### *Διάγνωση*

Το υπερηχογράφημα κοιλίας μπορεί να διαγνώσει αρχικά μία ασυμπτωματική PVT ή να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση συμπτωματικών ασθενών. Στην οξεία θρόμβωση ο θρόμβος απεικονίζεται ως υπόηχο ή ισόηχο μόρφωμα που καταλαμβάνει τον αυλό ενός μετρίως διατεταμένου αγγείου, ενώ στη χρόνια μορφή ο θρόμβος, μετά την οργάνωσή του, απεικονίζεται ως υπέρηχο μόρφωμα. Ταυτόχρονα, με το υπερηχογράφημα, υπάρχει η δυνατότητα εκτίμησης της αιματικής ροής. Η ανίχνευση ροής σε πολλαπλά μικρά αγγεία στη συνήθη θέση της πυλαίας φλέβας, είναι χαρακτηριστικό της ύπαρξης πυλαιοσυστηματικών αναστομών. Παρότι η ύπαρξή τους συνάδει με τη χρονιότητα της νόσου, ο σχηματισμός τους μπορεί να γίνει νωρίτερα, 15 έως 30 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων.<sup>(7)</sup> Περιορισμοί στη χρήση της υπερηχοτομογραφίας για τη διάγνωση της PVT αποτελούν η παχυσαρκία, ο ασκίτης, η διάταση του εντέρου με αέρα, η αργή αιματική ροή και η εμπειρία του χειριστή.

Περαιτέρω διερεύνηση με αξονική τομογραφία με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό – χωρίς τη χορήγηση γαστρογραφίνης από το στόματος η οποία εμποδίζει την απεικόνιση των αγγείων – μπορεί να σκιαγραφήσει ολόκληρο το σπλαγχνικό αγγειακό δίκτυο και να καθορίσει την έκταση της φλεβικής θρόμβωσης. Η λήψη των εικόνων στην πυλαία φάση θα ελαττώσει την πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης. Μειονεκτήματα της εξέτασης αποτελούν η έκθεση στην ακτινοβολία και ο κίνδυνος νεφρικής βλάβης από το ιωδιούχο σκιαγραφικό.

Ο καθορισμός της χρονιότητας της PVT από το ιστορικό και τις απεικονιστικές εξετάσεις του ασθενούς, η παρουσία ή απουσία κίρρωσης και η διάκριση του καλοήθους από τον κακοήγη θρόμβο, είναι ουσιώδη για την πρόγνωση και τη διαχείριση των επιπλοκών της νόσου. Σε μερικές περιπτώσεις είναι απαραίτητη η βιοψία του ήπατος. Η παρουσία ασκίτη δεν υποδεικνύει απαραίτητα κίρρωση. Σε περίπου 40% των ασθενών με οξεία μη κίρρωτική PVT ενώ υπάρχει ασκίτης απεικονιστικά, η βιοχημική του ανάλυση αναδεικνύει φυσιολογικά επίπεδα πρωτεΐνης στο ασκитικό υγρό, καθώς διατηρείται η λειτουργικότητα των κολποειδών του ήπατος.<sup>(4)</sup>

Η κακοήθης PVT σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα και η παρουσία της θεωρείται απόλυτη αντένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος, λόγω υψηλών ποσοστών υποτροπής του καρκίνου. Αυτοί οι ασθενείς υποβάλλονται σε συστηματική φαρμακευτική θεραπεία, ακτινοεμβολισμό ή υποστηρικτική αγωγή. Είναι σημαντικό λοιπόν να αποκλειστεί η κακοήθης PVT. Η βιοψία του θρόμβου με λεπτή βελόνη επιβεβαιώνει τη διάγνωση, αλλά αποτελεί επεμβατική μέθοδο και μπορεί να αντενδείκνυται σε ασθενείς με διαταραχές πηκτικότητας και/ή ασκίτη.

Σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο, υποψήφιων για μεταμόσχευση ήπατος, αξιολογήθηκαν τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά που δυνητικά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη μη επεμβατική διάκριση της κακοήθους από την καλοήγη PVT.<sup>(8)</sup> Από τους 467 ασθενείς οι οποίοι εισάχθηκαν στη μελέτη από το 2004 έως το 2011, οι 59 είχαν PVT και σε 12 από αυτούς χαρακτηρίστηκε κακοήθης. Τα ακτινολογικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν συμπεριλάμβαναν την ενίσχυση της εικόνας του θρόμβου, τη διάταση της πυλαίας φλέβας, την παρουσία νεοαγγείωσης και τη γειτνίαση του όγκου με το θρόμβο. Η παρουσία τριών ή περισσότερων κριτηρίων σε συνδυασμό με επίπεδα α-φetoπρωτεΐνης > 1000ng/dl, επιβεβαιώνουν την παρουσία κακοήθους PVT με 100% ευαισθησία, 93,6% ειδικότητα, 80% θετική προγνωστική αξία και 100% αρνητική προγνωστική αξία.<sup>(8)</sup>

### **Θεραπεία**

Στόχος της θεραπευτικής αγωγής της οξείας μη κιρρωτικής PVT είναι η αποφυγή της επέκτασης του θρόμβου και η προώθηση της επανασηραγγοποίησης της πυλαίας.

Η αυτόματη λύση του θρόμβου είναι σπάνια. Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας της οξείας μη κιρρωτικής PVT και πρέπει να ξεκινά κατά τη διάγνωση της νόσου. Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWH) και η κλασική ηπαρίνη (UFH) αποτελούν την αρχική θεραπευτική αγωγή και ακολουθείται συνήθως από ανταγωνιστές της βιταμίνης K (VKAs). Αναδρομικές μελέτες έδειξαν αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής με ποσοστά επανασηραγγοποίησης 40-45%. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη εξέτασε τα αποτελέσματα της αντιπηκτικής αγωγής σε 95 ασθενείς με μη κιρρωτική PVT. Η πλειονότητα των ασθενών έλαβε LMWH ή UFH και στο 38% των ασθενών επετεύχθη πλήρης επανασηραγγοποίηση. Γαστρεντερική αιμορραγία ανέπτυξαν 9 ασθενείς και 2 υπεβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση λόγω προοδευτικής θρόμβωσης και ισχαιμίας εντέρου. Η θρόμβωση της

σπληνικής φλέβας, ο ασκίτης και η καθυστερημένη έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής σχετίστηκαν με την απουσία επανασηραγγοποίησης της πυλαίας φλέβας.<sup>(9)</sup>

Η εμπειρία από την τοπική θρομβόλυση, φλεβική ή αρτηριακή, έχει καταγραφεί σε λιγότερο από 100 ασθενείς, κυρίως ως αναφορά περιστατικών. Τα ποσοστά επανασηραγγοποίησης είναι παρόμοια με αυτά που επιτυγχάνονται με την αντιπηκτική αγωγή, αλλά το 50% των ασθενών αναπτύσσουν μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές, σχετιζόμενες με την επεμβατική διαδικασία, δυνητικά θανατηφόρες. Η χειρουργική θρομβεκτομή επιτυγχάνει επανασηραγγοποίηση στο 30% των ασθενών και σχετίζεται με μεγάλα ποσοστά υποτροπής όταν εκτελείται σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 30 ημερών από την προφανή έναρξη της θρόμβωσης. Η αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή τοποθέτηση stent χωρίς θρομβόλυση ή θρομβεκτομή φαίνεται να αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για τη μετεγχειρητική θρόμβωση της πυλαίας και των μεσεντερικών φλεβών. Επειδή η μακροχρόνια έκβαση των ασθενών με χρόνια PVT είναι σχετικά καλή (5ετής επιβίωση > 70%) και σχετίζεται κυρίως με τα υποκείμενα νοσήματα, η σχέση κινδύνου/ωφέλειας από τέτοιες επεμβατικές πράξεις πρέπει να συνυπολογίζεται.<sup>(7)</sup> Η επέκταση του θρόμβου ή η επαπειλούμενη ισχαιμία του εντέρου παρά τη φαρμακευτική αγωγή, αιτιολογούν τη χρήση επεμβατικών μεθόδων αντιμετώπισης της νόσου.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τη μελέτη του Ήπατος (EASL) συστήνεται η άμεση έναρξη LMWH, αν δεν υπάρχουν σοβαρές αντενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή. Πρέπει να παρακολουθείται η δραστηριότητα του anti-Xa, κυρίως σε παχύσαρκους ασθενείς, στην εγκυμοσύνη και στη νεφρική ανεπάρκεια, στοχεύοντας επίπεδα μεταξύ 0.5 έως 0.8 IU/ml. Οι από του στόματος VKA χορηγούνται για μακροχρόνια θεραπεία με στόχο INR μεταξύ 2 και 3. Η αντιπηκτική αγωγή πρέπει να δίνεται για τουλάχιστον 3 μήνες.<sup>(7)</sup>

Η χρήση είτε των άμεσων αναστολέων της θρομβίνης όπως το dabigatran, ή των άμεσων αναστολέων του παράγοντα Xa όπως το rivaroxaban, το apixaban ή το endoxaban, μπορεί, τουλάχιστον θεωρητικά, να είναι αποτελεσματικότερη από την LMWH ή τους VKAs. Αυτό γιατί έχει τεκμηριωθεί ότι, οι χαμηλότερες ταχύτητες ροής της πυλαίας κυκλοφορίας οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης PVT, μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη κάθαρση της ενεργής θρομβίνης που παράγεται στην πυλαία κυκλοφορία και να συμβάλουν σε ένα «τοπικό» προθρομβωτικό περιβάλλον. Η κύρια ανησυχία κατά τη χρήση των άμεσων δρώντων από του στόματος αντιπηκτικών (DOACs) είναι η ασφάλειά τους, καθώς όλα μεταβολίζονται στο ήπαρ. Συνεχιζόμενες

μελέτες για τη χρήση των DOACs στη μη κιρρωτική PVT αναμένεται να έχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα.<sup>(4)</sup>

### **Κιρρωτική πυλαία θρόμβωση**

Η πλειονότητα των μελετών έγινε σε μεταμοσχευμένο πληθυσμό, αλλά πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οι ασθενείς με πιο προχωρημένη νόσο έχουν και υψηλότερη επίπτωση PVT.<sup>(10)</sup> Σε μια συστηματική ανασκόπηση 41 μελετών που διερευνήθηκε η θρόμβωση της πυλαίας στον μεταμοσχευμένο πληθυσμό, η επίπτωση της νόσου ήταν 10% (2-23%).<sup>(10)</sup> Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν σε προοπτική πολυκεντρική μελέτη από 43 κέντρα στην Ιταλία, με επίπτωση της θρόμβωσης της πυλαίας στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος σε ποσοστό 17%.<sup>(11)</sup> Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεραίνεται ότι οι ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση έχουν ετήσια επίπτωση PVT περίπου 10-15%.<sup>(4)</sup>

### **Κλινική εικόνα**

Η PVT σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος, αποτελεί συχνό εύρημα στον συστηματικό απεικονιστικό έλεγχο που υποβάλλονται για διερεύνηση ύπαρξης πιθανού ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Υποψία PVT πρέπει να υπάρχει σε όλους τους κιρρωτικούς ασθενείς με επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, κοιλιακό άλγος ή προοδευτική αύξηση της ασκτικής συλλογής, παρότι συνήθως παραμένουν ασυμπτωματικοί.

### **Διάγνωση**

Η διαγνωστική προσέγγιση της κιρρωτικής PVT δεν διαφέρει όσον αφορά στον απεικονιστικό έλεγχο με αυτή των ασθενών με μη κιρρωτική PVT.

### **Θεραπεία**

Αυτόματη λύση του θρόμβου και επανασηραγγοποίηση της πυλαίας φλέβας συμβαίνει σε μεγάλο ποσοστό ασθενών και πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη όταν αποφασίζεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Στην πραγματικότητα ο φόβος του αιμορραγικού κινδύνου στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος αποτελεί τροχοπέδη στη διαχείριση της αντιπηκτικής αγωγή. Η διαστρωμάτωση τόσο του αιμορραγικού όσο

και του θρομβωτικού κινδύνου ως προς την έκβαση αυτών των ασθενών, είναι σημαντική για τον καθορισμό της θεραπευτικής στρατηγικής που θα ακολουθηθεί.<sup>(12)</sup> Σε μία μελέτη, οι Delgado et al, εξέτασαν 55 ασθενείς με κίρρωση και PVT, στους οποίους χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή για οξεία ή υποξεία θρόμβωση (n: 31) ή επέκταση γνωστής θρόμβωσης (n: 24). Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις. Μερική ή ολική επανασηραγγοποίηση της πυλαίας φλέβας επετεύχθη στο 60% των ασθενών, με την πρώιμη έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής να αποτελεί το μοναδικό παράγοντα ο οποίος συσχετίστηκε σημαντικά με την επανασηραγγοποίηση του αγγείου. Επαναθρόμβωση παρατηρήθηκε στο 38,5% των ασθενών μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Αιμορραγικά συμβάματα πιθανόν λόγω της αντιπηκτικής αγωγής παρουσίασαν 5 ασθενείς, με τα αιμοπετάλια <50.000/L να αποτελούν το μοναδικό παράγοντα κινδύνου. Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι σχετιζόμενοι με την αντιπηκτική αγωγή.<sup>(13)</sup>

Μία άλλη μελέτη συνέκρινε δύο διαφορετικές δόσεις LMWH, 1,5mg/kg μία φορά ημερησίως και 1mg/kg δύο φορές ημερησίως, σε ασθενείς με κίρρωση και PVT. Στο 78,5% των ασθενών παρατηρήθηκε πλήρης ή μερική επανασηραγγοποίηση της θρόμβωσης μετά από 6 μήνες αντιπηκτικής αγωγής, χωρίς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Οι ασθενείς που έλαβαν υψηλότερη δόση LMWH παρουσίασαν αυξημένα ποσοστά αιμορραγικών επιπλοκών σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλότερη δόση LMWH.<sup>(14)</sup>

Δύο μελέτες επίσης εξέτασαν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς υποψήφιους για μεταμόσχευση ήπατος.<sup>(13, 15)</sup> Ο χρόνος έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα και φαίνεται ότι η επανασηραγγοποίηση του θρόμβου είναι πιθανότερο να συμβεί αν αυτή δοθεί στους 6 πρώτους μήνες από τη διάγνωση της PVT.

Η αντιπηκτική αγωγή παρουσιάζει ιδιαιτερότητες λόγω της μείωσης των επιπέδων της αντιθρομβίνης, της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S και της παράτασης του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) στους κιρρωτικούς ασθενείς.

Η χορήγηση UFH σε πλήρη θεραπευτική δόση απαιτεί προσαρμογή βάσει του aPTT, διατηρώντας την τιμή του 1,5 έως 2,5 φορές πάνω από τη φυσιολογική. Η παράταση του aPTT σε αυτούς τους ασθενείς, οδηγεί συχνά σε υποδοσολογία της UFH. Η LMWH, που επίσης δρα μέσω της αντιθρομβίνης, χρειάζεται προσαρμογή στην παχυσαρκία, στην εγκυμοσύνη και στη νεφρική ανεπάρκεια, με έλεγχο της δραστηριότητας του anti-FXa. Δεν υπάρχουν όμως σαφείς πληροφορίες για τη βέλτιστη



δόση στην κίρρωση ήπατος, με τη διατήρηση των επιπέδων της δραστηριότητας του anti-FXa από 0,6 έως 1,0 U/ml να εξαρτάται από το είδος της LMWH και τη μέθοδο της μέτρησης.<sup>(4)</sup>

Οι VKAs χορηγούνται με στόχο επίτευξη INR 2,0 έως 3,0. Έχει προταθεί αναθεωρημένο σύστημα βαθμονόμησης (INRliver) για τους ασθενείς με κίρρωση ήπατος, έτσι ώστε η παράταση του χρόνου προθρομβίνης που ανευρίσκεται στους ασθενείς αυτούς, να μην επηρεάζει τη δοσολογία του χορηγούμενου φαρμάκου.<sup>(4)</sup>

Τα DOACs, ενώ χρησιμοποιούνται πια ευρέως στην κλινική πράξη λόγω της αποδεδειγμένης τους ασφάλειας και χωρίς την ανάγκη εργαστηριακής παρακολούθησης της δράσης τους, οι μελέτες που εξετάζουν τη χρήση τους στην κιρρωτική θρόμβωση της πυλαίας, παραμένουν περιορισμένες. Παρόλα αυτά, φαίνεται να αποτελούν μια ασφαλή και αποτελεσματική επιλογή αν και χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να καθοριστεί η βέλτιστη δραστική ουσία και η δοσολογία για τους ασθενείς αυτούς.<sup>(16)</sup>

*Πίνακας 3. Θεραπεία κιρρωτικής - μη κιρρωτικής πυλαίας θρόμβωσης.*

Θεραπεία κιρρωτικής – μη κιρρωτικής PVT		
	ΚΙΡΡΩΤΙΚΗ PVT	ΜΗ ΚΙΡΡΩΤΙΚΗ PVT
ΣΥΝΤΗΤΗΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ	αυτόματη λύση σπάνια	αυτόματη λύση συχνή
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	LMWH/UFH/βαρφαρίνη/DOACs	LMWH/UFH/VKAs/DOACs
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ	τουλάχιστον 3 μήνες	τουλάχιστον 6 μήνες
ΘΡΟΜΒΟΛΥΣΗ	τοπική - μεγάλα ποσοστά μείζονων αιμορραγικών επιπλοκών	
ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΑ	χειρουργική θρομβεκτομή, αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή stent	

## Θρόμβωση των μεσεντέριων φλεβών (Mesenteric Vein Thrombosis, MVT)

Η MVT διαφοροποιήθηκε από τις αρτηριακές αιτίες της οξείας μεσεντέριας ισχαιμίας πριν από 85 χρόνια περίπου και αποτελεί σπάνια διαταραχή με μη ειδικά κλινικά σημεία και συμπτώματα. Η διάγνωσή της απαιτεί υψηλό δείκτη υποψίας και η θέση, η έκταση και η ταχύτητα ανάπτυξης του θρόμβου καθορίζουν αν θα επέλθει εντερική ισχαιμία. Συνήθως αφορά την άνω μεσεντέριο φλέβα, ενώ η θρόμβωση της κάτω μεσεντερίου είναι σπανιότερη.

Παλαιότερα αποτελούσε χειρουργικό ή νεκροτομικό εύρημα, αλλά η ευρεία χρήση της αξονικής τομογραφίας με χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού διευκολύνει την πρόωμη αναγνώρισή της. Η θνητότητα που σχετίζεται με την οξεία μορφή της MVT

έχει μειωθεί χάριν στην ταχεία διάγνωση, δηλαδή πριν την εμφάνιση εντερικής ισχαιμίας, την έγκαιρη χειρουργική παρέμβαση και την άμεση χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.<sup>(17)</sup>

### Αιτιολογία

Τα συχνότερα αίτια MVT είναι ο καρκίνος, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, οι επίκτητες ή συγγενείς θρομβοφιλικές καταστάσεις, η περιεγχειρητική περίοδος, η κίρρωση του ήπατος, η πυλαία υπέρταση και η χρήση αντισυλληπτικών. Η μη ανεύρεση αιτιολογικού παράγοντα, χαρακτηρίζει τη νόσο ως ιδιοπαθή.

**Πίνακας 4. Προδιαθεσικές καταστάσεις θρόμβωσης μεσεντερικών φλεβών.<sup>(17)</sup>**

Κληρονομικές θρομβοφιλίες	Επίκτητες θρομβοφιλίες και συστηματικές υπερπηκτικές καταστάσεις
Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III	Αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο
Μετάλλαξη παράγοντα V Leiden (φαινότυπος αντοχής στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C)	Αντισώματα αντικαρδιολιπίνης
Κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία	Αντισώματα β-2 γλυκοπρωτεΐνης
Υπερινωδογοναιμία	Σύνδρομο αποσυμπίεσης
Μετάλλαξη JAK2V16F χωρίς προφανές	Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο	Εκσεσημασμένη θρομβοκυττοπενία
Ανεπάρκεια πλασμινογόνου	Θρομβοκυττοπενία από ηπαρίνη
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C	Υπερομοκυστεϊναιμία
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S	Κακοήθειες
Μετάλλαξη προθρομβίνης 20210	Μονοκλωνική γαμμαπάθεια
Δρεπανοκυτταρική αναιμία	Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα
<b>Ενδοκοιλιακά αίτια</b>	Αντισυλληπτικά και άλλα φάρμακα
Κίρρωση ήπατος	Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
Συγγενείς φλεβικές ανωμαλίες	Αληθής πολυκυτταραιμία
Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου	Εγκυμοσύνη
Συστροφή εντέρου	<b>Ιδιοπαθής</b>
Παγκρεατίτιδα	
Μετεγχειρητικά	
Τραύμα	

### Κλινική εικόνα

Η MVT εμποδίζει τη φλεβική επιστροφή, με αποτέλεσμα την ισχαιμία. Η ταχεία και πλήρης απόφραξη των φλεβών δεν επιτρέπει την ανάπτυξη παράπλευρου δικτύου. Η μετάβαση από το φυσιολογικό στο ισχαιμικό έντερο είναι σταδιακή, αντίθετα από την αρτηριακή ισχαιμία στην οποία αυτή η μετάβαση είναι οξεία. Η φλεβική διάταση μπορεί να προκαλέσει αρτηριακό σπασμό οδηγώντας σε μη αναστρέψιμη εντερική ισχαιμία παρά τη θεραπεία της φλεβικής θρόμβωσης. Η απώλεια της ακεραιότητας του εντερικού βλεννογόνου επιτρέπει την αλλομετάθεση μικροβίων και δυνητικά μπορεί να προκαλέσει γαλακτική οξέωση, σήψη, πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο.<sup>(18)</sup>

Η κλινική εικόνα της MVT μπορεί να είναι οξεία με αιφνίδια έναρξη των συμπτωμάτων, υποξεία με εξέλιξη σε ημέρες ή εβδομάδες και χρόνια. Η οξεία μορφή εκδηλώνεται με κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ανορεξία και πυρετό. Ο πυρετός στην έναρξη των συμπτωμάτων υποδηλώνει πυλαιοφλεβίτιδα ή φλεγμονώδη PVT που συνοδεύει εντερικές λοιμώξεις, κυρίως εκκολπωματίτιδα ή σκωληκοειδίτιδα.<sup>(18)</sup> Το 75% των ασθενών αναφέρουν συμπτώματα από 48 ώρες έως και δύο εβδομάδες πριν την αναζήτηση ιατρικής βοήθειας. Με την επιδείνωση της ισχαιμίας οι ασθενείς παρουσιάζουν κοιλιακή ευαισθησία στην ψηλάφηση, τυμπανικότητα και ασκίτη. Μπορεί επίσης να παρουσιάζουν σημεία αφυδάτωσης λόγω απώλειας όγκου ή εξαγγείωσης υγρών στον τρίτο χώρο ή ακόμη και αιμοδυναμική αστάθεια που υποδηλώνει σοβαρή νόσο με φτωχή πρόγνωση.

### *Διάγνωση*

Το κλειδί στη διάγνωση της MVT είναι η υψηλή κλινική υποψία. Οι ασθενείς με γνωστό ιστορικό θρόμβωσης, με υποκείμενη θρομβοφιλία ή καρκίνο και οι μετεγχειρητικοί ασθενείς αποτελούν ομάδες υψηλούς κινδύνου για MVT, ενώ ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή άλλα καρδιακά νοσήματα αποτελούν ομάδες κινδύνου για αρτηριακή θρόμβωση. Άλλες αιτίες οξείας κοιλίας όπως η οξεία παγκρεατίτιδα, η εντερική απόφραξη, η διάτρηση κοίλου σπλάγχχνου, η οξεία σκωληκοειδίτιδα και η οξεία χολοκυστίτιδα μπορούν να αποκλειστούν με την κλινική εικόνα και τον κατάλληλο απεικονιστικό έλεγχο.<sup>(18)</sup>

Η διάγνωση της MVT στηρίζεται στον απεικονιστικό έλεγχο. Τα D-dimer, ενώ αποτελούν χρήσιμο δείκτη στη διάγνωση της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης των κάτω άκρων και της πνευμονικής εμβολής, έχουν περιορισμένη χρήση στη νόσο αυτή. Αν και κάποιες μελέτες ανέφεραν πως η μέση τιμή των D-dimer αυξάνεται στους ασθενείς με MVT, αυτά βρίσκονται αυξημένα και σε καταστάσεις όπως η κίρρωση του ήπατος ή το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ελαττώνοντας τη διαγνωστική τους αξία. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν πως τα επίπεδα των D-dimer μπορεί να προβλέψουν την εξέλιξη της πολυοργανικής ανεπάρκειας και του συνδρόμου του βραχέος εντέρου μετά από οξεία θρόμβωση των μεσεντέριων αγγείων.<sup>(19)</sup>

Αν και η αγγειογραφία αποτελούσε παλαιότερα το «χρυσό κανόνα» στη διάγνωση της MVT, εν τούτοις λόγω του ότι αποτελεί επεμβατική διαγνωστική μέθοδο, έχει εγκαταλειφθεί. Η αξονική τομογραφία με χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού και η μαγνητική αγγειογραφία αποτελούν σήμερα τα διαγνωστικά εργαλεία που

χρησιμοποιούνται, καθότι σκιαγραφούν καλύτερα τις μεσεντέριες φλέβες και αναδεικνύουν σημεία εντερικής ισχαιμίας. Το υπερηχογράφημα κοιλίας είναι περιορισμένης αξίας, λόγω της διάταξης του εντερικού σωλήνα που εμποδίζει την απεικόνιση. Η διάκριση της οξείας ή πρόσφατης θρόμβωσης από τη χρόνια MVT, αποτελεί μία δύσκολη αλλά απαραίτητη διαδικασία, που σχετίζεται με τις θεραπευτικές επιλογές. Η οξεία θρόμβωση απεικονίζεται στην αξονική τομογραφία ως υπέρηχο υλικό σε μία διατεταμένη φλέβα, με μερική ή απύουσα αιματική ροή στην υπερηχοτομογραφία. Η παρουσία πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων αποτελεί σημείο χρόνιας θρόμβωσης.<sup>(20)</sup>

### *Θεραπεία*

Πριν από την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να εκτιμηθεί προσεκτικά ο αιμορραγικός κίνδυνος του κάθε ασθενούς. Αυτός σχετίζεται με τις επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης όπως ο ασκίτης και οι κίρσοι οισοφάγου, καθώς και της παρουσίας γαστρεντερικής αιμορραγίας κατά την προσέλευση του ασθενούς.<sup>(21)</sup> Η παρουσία κίρσων οισοφάγου αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μείζονα αιμορραγία και δεν αποτελεί απαραίτητα αντένδειξη ή κριτήριο διαφοροποίησης της αντιπηκτικής αγωγής, καθώς αυτή μπορεί να βελτιώσει την πυλαία υπέρταση. Πριν από την έναρξη της θεραπείας συστήνεται η ενδοσκόπηση του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος, για τη σταδιοποίηση και θεραπεία των κίρσων του οισοφάγου.<sup>(21)</sup> Επειδή η ενδοσκοπική απολίνωση των κίρσων μπορεί να απαιτεί πολλαπλές συνεδρίες, μπορεί να δοθεί αρχική θεραπευτική αγωγή με προφυλακτική δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε ασθενείς χωρίς ενεργό αιμορραγία.<sup>(22)</sup>

Στις κατευθυντήριες οδηγίες των W. Ageno et al. για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με θρόμβωση σε ασυνήθεις θέσεις που δημοσιεύτηκαν το 2016<sup>(22)</sup>, αναφέρεται ότι τα διαθέσιμα δεδομένα για την αντιπηκτική αγωγή των ασθενών με MVT βασίζονται σε μελέτες παρατήρησης και όχι τυχαιοποιημένες μελέτες. Τα αποτελέσματα αυτών, καταδεικνύουν ότι η χρήση αντιπηκτικής αγωγής σχετίζεται με μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης, χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής και βελτίωση της επανασηραγγοποίησης του θρόμβου, αλλά με αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας.<sup>(23)</sup> Αμφίβολο παραμένει αν οι ασθενείς που τυχαία διαγιγνώσκονται με MVT εμφανίζουν χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής, ή αν κατά πόσο η αντιπηκτική αγωγή έχει κάποιο όφελος σε αυτούς σε σχέση με τους συμπτωματικούς ασθενείς. Πρέπει να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των ασθενών με ασυμπτωματική σπλαχνική

θρόμβωση παρουσιάζουν μείζονες παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση, όπως ο καρκίνος ή η κίρρωση του ήπατος.<sup>(24)</sup>

Εάν δεν υπάρχει ισχαιμία και νέκρωση του εντέρου με περιτονίτιδα, συστήνεται η συντηρητική αντιμετώπιση της οξείας θρόμβωσης με χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Η χρονική διάρκειά της παραμένει ασαφής.<sup>(3)</sup> Για την αποφυγή υποτροπής της νόσου, προτείνεται θεραπεία για 6 μήνες και επανεκτίμηση του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου του ασθενούς, καθώς και της αποτελεσματικότητας της θεραπευτικής αγωγής. Σε αυτό το χρονικό διάστημα θα πρέπει να διερευνηθεί εάν υπάρχει υποκείμενη αιτία για τη MVT και αναλόγως να αξιολογηθεί η συνέχιση ή η διακοπή της θεραπείας.<sup>(25)</sup>

Η θρομβόλυση αποτελεί θεραπευτική επιλογή όταν θεωρηθεί σημαντική η άμεση απομάκρυνση του θρόμβου. Μπορεί να δοθεί ως συστηματική ή τοπική αγωγή, ιδανικά το πρώτο 24ωρο από την έναρξη των συμπτωμάτων, με τη χρήση καθετήρα που τοποθετείται μέσα στο θρόμβο ή στην άνω μεσεντέριο αρτηρία για αύξηση της συγκέντρωσης του θρομβολυτικού παράγοντα στο καθαυτό ανατομικό τμήμα. Επίσης αναφέρεται η άμεση θρομβεκτομή χωρίς θρομβόλυση με επιτυχία.<sup>(25)</sup>

Η απόφαση για χειρουργική αντιμετώπιση βασίζεται σε κλινικά κριτήρια. Η ύπαρξη περιτονίτιδας, εντοπισμένης ή γενικευμένης, ή η παρουσία βλεννογονικής αιμορραγίας που δεν αντιμετωπίζεται με συντηρητικά μέσα, οδηγούν τον ασθενή στο χειρουργείο. Κατά τη διάρκεια της ερευνητικής λαπαροτομίας, υπάρχει δυνατότητα εκτέλεσης θρομβεκτομής με καθετήρα Fogarty δια μέσου της άνω μεσεντερίου φλέβας. Αν κριθεί απαραίτητη, εκτελείται εντερεκτομή με στόχο τη διατήρηση όσο το δυνατόν μεγαλύτερου τμήματος του εντέρου. Σε αντίθεση με την αρτηριακή ισχαιμία, τα όρια του υγιούς εντέρου συχνά δεν είναι απόλυτα διακριτά και πρωτογενής αναστόμωση πρέπει να αποφεύγεται σε φλεγμονή του εντέρου. Συχνά, κρίνεται απαραίτητη η επανεπέμβαση, 24 ώρες μετά, για τον έλεγχο της βιωσιμότητας του εντέρου.<sup>(25)</sup>

### Θρόμβωση της σπληνικής φλέβας (splenic Splanchnic Vein Thrombosis, spSVT)

Η spSVT αποτελεί σπάνια νοσολογική οντότητα χωρίς σαφή δεδομένα για την επίπτωση στο γενικό πληθυσμό. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται συνήθως ως μεμονωμένες περιπτώσεις.

### *Αιτιολογία*

Σε παλαιότερες αναφορές η συνηθέστερη αιτία spSVT ήταν ο καρκίνος του παγκρέατος. Πρόσφατα, οι μελέτες δείχνουν πως οι φλεγμονές του παγκρέατος και κυρίως η χρόνια παγκρεατίτιδα, αποτελούν την συχνότερη αιτία της νόσου. Ο καρκίνος, οι ψευδοκύστες και το απόστημα του παγκρέατος αποτελούν νοσήματα που μπορεί να εμπλακούν με spSVT. <sup>(2, 26)</sup> «Ιατρογενείς» αιτίες, όπως η γαστρεκτομή ή οι πυλαιοσυστηματικές παρακάμψεις αναφέρονται ως αίτια spSVT, καθώς επίσης η διάτρηση γαστρικού έλκους στο οπίσθιο τοίχωμα του στομάχου, η οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, οι οπισθοπεριτοναϊκοί όγκοι, τα λεμφώματα, η μεταμόσχευση του παγκρέατος, η σπληνεκτομή κ.ά.<sup>(26)</sup>

### *Κλινική εικόνα*

Συνήθως εμφανίζεται με κίρσορραγία και σπληνομεγαλία, αλλά συνοδεύεται από φυσιολογική ηπατική λειτουργία.<sup>(3)</sup> Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και έτσι η διάγνωση της spSVT συχνά είναι δύσκολη.

### *Διάγνωση*

Τα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας, η οποία αποτελεί το κύριο εργαλείο διερεύνησης ασθενών με παγκρεατίτιδα, περιλαμβάνουν εκτεταμένα, ακανόνιστα και διευρυμένα αγγεία γύρω από τη σπληνική φλέβα (μικρές γαστρικές φλέβες στον γαστροεπιπλοϊκό σύνδεσμο, διατεταμένη γαστροεπιπλοϊκή ή στεφανιαία φλέβα) ή μία φλέβα στο κέντρο που δεν ενισχύεται μετά από την ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού. Η αναγνώριση μιας μεγεθυμένης αριστερής γαστροεπιπλοϊκής φλέβας χωρίς επανασηραγγοποίηση της ομφαλικής φλέβας, υποδηλώνει spSVT και όχι πυλαία υπέρταση, γι' αυτό και το εύρημα αυτό θεωρείται χρήσιμο για τη διαφορική διάγνωση των δύο αυτών αγγειακών επιπλοκών. Η αξονική τομογραφία με έγχυση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μπορεί να αναγνωρίσει τη spSVT με ευαισθησία 71%.<sup>(26)</sup>

### *Θεραπεία*

Στη μελέτη EN-Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver) χορηγήθηκε αντιπηκτική αγωγή σε 41 ασθενείς με spSVT. Στο 58% των ασθενών υπήρξε επανασηραγγοποίησή της μετά από ένα χρόνο αντιπηκτικής αγωγής, ενώ αιμορραγικές επιπλοκές παρουσίασε το 10% των ασθενών.<sup>(9)</sup> Η ρήξη των κίρσων του οισοφάγου αποτελεί τη σοβαρότερη επιπλοκή της νόσου. Εκτός από την ενδοσκοπική

και χειρουργική αντιμετώπισή της κιρσορραγίας αναφέρεται ως θεραπευτική επιλογή και ο εμβολισμός της σπληνικής αρτηρίας.<sup>(27)</sup>

### Θρόμβωση των ηπατικών φλεβών (Budd Chiari Syndrome, BCS)

Η θρόμβωση των ηπατικών φλεβών ή σύνδρομο Budd Chiari ορίζεται ως η απόφραξη της ηπατικής φλεβικής αποχέτευσης, ασχέτως του μηχανισμού πρόκλησης ή του επιπέδου της απόφραξης. Η απόφραξη εντοπίζεται από τις μικρές ηπατικές φλέβες έως την εκβολή της κάτω κοίλης φλέβας στο δεξιό κόλπο. Η απόφραξη της ηπατικής αποχέτευσης λόγω καρδιακής ή περικαρδιακής νόσου και το σύνδρομο απόφραξης των κολποειδών του ήπατος εξαιρούνται από αυτόν τον ορισμό. Το BCS κατηγοριοποιείται ως πρωτοπαθές όταν η απόφραξη οφείλεται στη φλέβα, με τη θρόμβωση να αποτελεί την κύρια αιτία και ως δευτεροπαθές, όταν η φλέβα συμπιέζεται από εξωγενή αίτια, όπως οι κακοήθεις όγκοι, τα αποστήματα και οι ευμεγέθεις κύστες.<sup>(28, 29)</sup>

Η απόφραξη της ηπατικής αποχέτευσης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης στα κολποειδή του ήπατος και ηπατική συμφόρηση. Ακολουθεί κεντρική ίνωση και οζώδης υπερπλασία που μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση.<sup>(30)</sup>

### Αιτιολογία

Οι περισσότεροι ασθενείς που αναπτύσσουν το σύνδρομο, έχουν κάποια υποκείμενη προδιάθεση για θρόμβωση. Σχεδόν οι μισοί ασθενείς με BCS σχετίζονται με κάποιο τύπο μυελοϋπερπλαστικού νεοπλασματος, όπως η αληθής πολυκυτταραιμία και η εκσεσημασμένη πολυκυτταραιμία, λόγω συνοδού υπερπηκτικότητας. Το 10% των ασθενών με BCS σχετίζεται με κακοήθεια, είτε λόγω άμεσης πίεσης είτε λόγω διήθησης των αγγείων, που μαζί με την υπερπηκτικότητα που συνοδεύει τον καρκίνο, οδηγεί σε φλεβική θρόμβωση και απόφραξη. Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος αποτελεί τη συχνότερη κακοήθεια που σχετίζεται με το σύνδρομο και ακολουθούν οι όγκοι των επινεφριδίων, των νεφρών, τα λειομυοσαρκώματα, το μύζωμα του δεξιού κόλπου και ο όγκος του Wilms.<sup>(31)</sup>

Η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden στους ασθενείς με BCS είχε αρχικά περιγραφεί πριν από δύο δεκαετίες και τώρα αποτελεί τη συχνότερη κληρονομούμενη θρομβοφιλία. Στη Δύση ανευρίσκεται στο 22-32% των ασθενών με BCS και στο 17-26% στην Ινδία. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο σχετίζεται με το BCS σε ποσοστό

18-25%.<sup>(32)</sup> Η ανεπάρκεια τις πρωτεΐνης C και S, η ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης, η νόσος Behcet, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, η εγκυμοσύνη και άλλα αναφέρονται ως αίτια εμφάνισης της θρόμβωσης των ηπατικών φλεβών. Η μη ανεύρεση αιτιολογικού παράγοντα, χαρακτηρίζει τη νόσο ως ιδιοπαθή.

### *Κλινική εικόνα*

Η ταχύτητα και η έκταση της φλεβικής απόφραξης, και η ανάπτυξη παράπλευρου φλεβικού δικτύου που επιτρέπει την αποσυμφόρηση των κολποειδών του ήπατος, θα καθορίσει τελικά τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας. Οι ασθενείς μπορούν να ταξινομηθούν σε τέσσερις κατηγορίες ανάλογα με την ταχύτητα εμφάνισης της νόσου: κεραυνοβόλος, οξεία, υποξεία και χρόνια.<sup>(30)</sup>

Το 20% των ασθενών με BCS είναι ασυμπτωματικό.<sup>(1)</sup> Σε αυτούς τους ασθενείς τα ηπατικά κολποειδή αποσυμφορούνται επαρκώς από πυλαιοσυστηματικές και ενδοηπατικές αναστομώσεις. Αν και μη ειδικά συμπτώματα, η τριάδα ηπατομεγαλία, κοιλιακό άλγος και ασκίτης αποτελούν συχνά ευρήματα στους ασθενείς με θρόμβωση των ηπατικών φλεβών. Μπορεί να υπάρχει οίδημα των κάτω άκρων, ενώ ναυτία, έμετοι και ίκτερος είναι συχνότερα στην κεραυνοβόλο και την οξεία μορφή της νόσου. Στη χρόνια μορφή, υπάρχουν σημεία πυλαίας υπέρτασης, σπληνομεγαλία και κίρσοι οισοφάγου.<sup>(30)</sup> Είναι σημαντικό να ελέγχονται για BCS οι ασθενείς με γνωστές υπερπηκτικές καταστάσεις, που προσέρχονται με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, κοιλιακό άλγος και ασκίτη.<sup>(32)</sup>

### *Διάγνωση*

Το σημαντικότερο στη διερεύνηση των ασθενών με BCS είναι η υψηλή κλινική υποψία και η εμπειρία του ακτινολόγου. Το υπερηχογράφημα κοιλίας αποτελεί την πρώτη επιλογή διαγνωστικής διερεύνησης, με ευαισθησία 87,5%.<sup>(32)</sup> Η αξονική τομογραφία με χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Στην οξεία μορφή της νόσου οι ηπατικές φλέβες δεν σκιαγραφούνται και το ήπαρ εμφανίζεται ανομοιογενές. Μπορεί να συνυπάρχει σπληνομεγαλία και ασκίτης λόγω πυλαίας υπέρτασης.<sup>(32)</sup> Στην υποξεία νόσο, λόγω ανάπτυξης παράπλευρης κυκλοφορίας και αποσυμφόρησης των κολποειδών του ήπατος, υπάρχει μεγαλύτερη ομοιογένεια στην απεικόνισή του, παρόλο που μπορεί να υπάρχουν ακόμη στοιχεία οιδήματος. Στη χρόνια μορφή, τα ευρήματα συμπεριλαμβάνουν υπερτροφία του κερκοφόρου λοβού, αναγεννητικά οζίδια και ανομοιογενές περίγραμμα του ήπατος.<sup>(30)</sup>



Η μαγνητική τομογραφία έχει τα ίδια πλεονεκτήματα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.<sup>(32)</sup> Σε σχέση με την αξονική τομογραφία πλεονεκτεί στη δυνατότητα απεικόνισης ολόκληρης της κάτω κοίλης φλέβας και στη διαφοροδιάγνωση της οξείας από την υποξεία ή τη χρόνια θρόμβωση των ηπατικών φλεβών.<sup>(30)</sup>

Εργαστηριακά υπάρχει αύξηση των τρανσαμινασών που αντανακλούν την υποκείμενη νέκρωση και σε σοβαρές περιπτώσεις ελάττωση του χρόνου προθρομβίνης. Στη βιοχημική εξέταση του ασκитικού υγρού, χαρακτηριστική είναι η υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη και η χαμηλή περιεκτικότητα σε κύτταρα.<sup>(29)</sup>

### *Θεραπεία*

Σε ασθενείς με ήπια συμπτωματολογία και χωρίς ηπατική νέκρωση, η φαρμακευτική θεραπευτική αγωγή μπορεί να είναι επιτυχής. Το κλειδί της φαρμακευτικής αγωγής είναι η θεραπεία της υποκείμενης νόσου και ο έλεγχος της περαιτέρω ανάπτυξης ασκίτη περιορίζοντας το φορτίο νατρίου και/ή χορηγώντας φουροσεμίδη και σπειρονολακτόνη. Εκκενωτικές παρακεντήσεις διενεργούνται σε μεγάλη ασκιτική συλλογή ενώ η πρόληψη της επέκτασης του θρόμβου αντιμετωπίζεται με αντιπηκτική αγωγή.<sup>(30)</sup> Επιπλέον, αντιπηκτική αγωγή πρέπει να χορηγείται σε όλους τους ασθενείς με BCS, ακόμη και χωρίς υποκείμενη υπερπηκτική διαταραχή ή σε ασυμπτωματικούς. Η μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή που αρχίζει όσο το δυνατόν νωρίτερα, επιτυγχάνει 5ετή επιβίωση χωρίς παρεμβάσεις στο 25-30% των ασθενών, ειδικά σε μέτριας βαρύτητας νόσο.<sup>(29)</sup>

Οι LMWH και οι VKAs αποτελούν τη θεραπεία εκλογής για την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής. Μακροχρόνια αγωγή με LMWH δεν πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, ενώ η UFH πρέπει να αποφεύγεται λόγω της υψηλής επίπτωσης θρομβοκυττοπενίας από ηπαρίνη.<sup>(31)</sup> Τα DOACs χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία θρομβωτικών καταστάσεων σε άλλες αγγειακές περιοχές και παρότι υπάρχουν λίγες αναφορές, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.<sup>(30)</sup>

Η διάλυση του θρόμβου ή μια παράκαμψη ικανή να ελαττώσει την ηπατική συμφόρηση μπορεί να επιτευχθεί διαδερμικά. Η θρομβόλυση, η αγγειοπλαστική και η τοποθέτηση ενδαγγειακού stent μπορεί να είναι αποτελεσματική στην οξεία φάση, ενώ η διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική παράκαμψη (TIPS) ή εναλλακτικά η

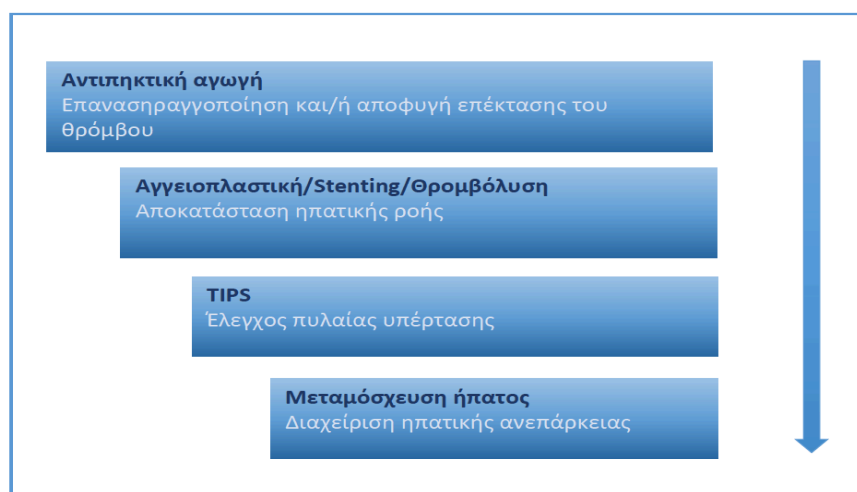
άμεση ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική παράκαμψη (DIPS) μπορεί να βοηθήσει ασθενείς με οξεία ή χρόνια νόσο.<sup>(29)</sup>

Η εμπειρία τις θρομβολυτικής θεραπείας στο BCS είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με πρόσφατη και μερική θρόμβωση στους οποίους χορηγήθηκε τοπική θρομβολυτική αγωγή σε συνδυασμό με αγγειοπλαστική ή τοποθέτηση stent, ωστόσο οι επιπλοκές μπορεί να είναι θανατηφόρες.<sup>(7)</sup>

Στα τμήματα των ηπατικών φλεβών με κεντρική και εστιακή στένωση ή απόφραξη, η αγγειοπλαστική με πιθανή τοποθέτηση stent αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική επιλογή και επιτρέπει την αποκατάσταση της ροής σε περισσότερο από το μισό ήπαρ.<sup>(7)</sup>

Στους ασθενείς που προσέρχονται εβδομάδες ή μήνες μετά την έναρξη του BCS, η TIPS συστήνεται ως θεραπεία εκλογής. Η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί και στην οξεία φάση της νόσου ή ως γέφυρα στους ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος.<sup>(30)</sup>

Ο αλγόριθμος της αντιμετώπισης του BCS συνοψίζεται στην *εικόνα 1* και βασίζεται σε αναδρομικές μελέτες και προοπτικές σειρές ασθενών.



*Εικόνα 1. Θεραπευτικός αλγόριθμος συνδρόμου Budd-Chiari.<sup>(7,29)</sup>*

## **Θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών και φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου(Cerebral Venous and Sinus thrombosis, CSVT)**

Η CSVT, αποτελεί μια ειδική ανατομική θέση φλεβικής θρόμβωσης και έναν ιδιαίτερο τύπο εγκεφαλικού επεισοδίου, λιγότερο συχνό και διαφορετικό από τα αρτηριακά εγκεφαλικά επεισόδια. Συγκριτικά, επηρεάζει νεότερους ασθενείς με υπεροχή του

γυναικείου φύλου. Σπανίως, εμφανίζεται ως αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο με ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, έχει δυσκολότερη διάγνωση που συχνά καθυστερεί ή χάνεται, πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου και διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση. Η έκβαση της CSVT σε σχέση με το αρτηριακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ευνοϊκότερη.<sup>(33)</sup>

Υπάρχουν πολύ λίγες ποιοτικές μελέτες αναφορικά με την επιδημιολογία της CSVT, ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου η επίπτωση της νόσου εμφανίζεται υψηλότερη, πιθανώς αντανακλώντας τα υψηλά ποσοστά εγκυμοσύνης σε συνδυασμό με τη μεγάλη συχνότητα λοιμώξεων και διατροφικών ελλειμμάτων. Η ετήσια επίπτωση της νόσου είναι 3-4 περιστατικά ανά 1.000.000 πληθυσμό, με τρεις φορές μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας, προφανώς λόγω εγκυμοσύνης και λήψης αντισυλληπτικών.<sup>(34)</sup>

### Αιτιολογία

Οι καταστάσεις που σχετίζονται με τη CSVT (πίνακας 3), μπορούν να ταξινομηθούν σε προδιαθεσικούς, όπως οι συγγενείς προθρομβωτικές παθήσεις, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και ο καρκίνος και σε καταλυτικούς, όπως τα από του στόματος αντισυλληπτικά φάρμακα, οι λοιμώξεις και φάρμακα με προθρομβωτική δράση. Οι περισσότερες από αυτές τις καταστάσεις δεν μπορούν να ταξινομηθούν ως αιτιολογικοί παράγοντες της νόσου, γιατί δεν πληρούν τις αρχές της αιτιότητας. Συσχετισμοί έχουν περιγραφεί κυρίως σε αναφορές περιστατικών και μόνο λίγες από αυτές έχουν μελετηθεί σε ελεγχόμενες μελέτες.<sup>(33)</sup>

**Πίνακας 5. Συνήθεις καταστάσεις που σχετίζονται με τη θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και φλεβωδών κόλπων.<sup>(35)</sup>**

<u>Γυναικείο φύλο</u>	<u>Επίκτητες προθρομβωτικές ασθένειες</u>
Αντισυλληπτικά	<u>Νεοπλασματικές νόσοι</u>
Εγκυμοσύνη	Μυελοϋπερπλαστικά νεοπλασμάτα
Λοχεία	Λευχαιμία
Ορμονοθεραπεία	Νεοπλασματικοί όγκοι
<u>Γενετικές θρομβοφυλίες</u>	Μηνιγγίωμα
Έλλειψη πρωτεΐνης C, S	<u>Φλεγμονώδη νοσήματα</u>
Έλλειψη αντιθρομβίνης	Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Μετάλλαξη παράγοντα V Leiden	Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
Μεταλλάξεις προθρομβίνης	Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
<u>Διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες</u>	Νεφρωσικό σύνδρομο
Χημειοθεραπεία	<u>Λοιμώξεις</u>
Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες	Κεφαλής και τραχήλου
Οσφυονωτιαία παρακέντηση	Ωτός, μαστοειδούς απόφυσης, ιγμορείων,
Νευροχειρουργικές επεμβάσεις	προσώπου, κρανίου
	Συστηματικές
	<u>Άλλες καταστάσεις</u>
	Αναιμία
	Παχυσαρκία

### *Κλινική εικόνα*

Η CSVT μπορεί να είναι οξεία, υποξεία και σπανίως χρόνια.<sup>(33)</sup> Η κλινική εικόνα ποικίλει και ταξινομείται σε τρία σύνδρομα:

- Σύνδρομο μεμονωμένης ενδοκράνιας υπέρτασης, που εμφανίζεται με κεφαλαλγία, ναυτία, οίδημα οπτικής θηλής και διαταραχές στην όραση, ή μόνο με κεφαλαλγία.
- Εστιακό σύνδρομο, με πάρεση, αφασία και επιληπτικούς σπασμούς.
- Εγκεφαλοπάθεια, με αμφοτερόπλευρα ή πολυεστιακά σημεία, παραλήρημα ή διαταραχές συνείδησης.

Λιγότερο συχνά μπορεί να παρουσιαστεί ως σύνδρομο του καρωτιδικού κόλπου ή πολλαπλών παραλύσεων των κατώτερων κρανιακών νεύρων, ή ως υπαραχνοειδής αιμορραγία, γενικευμένη ή εστιακή.<sup>(35)</sup>

Η κεφαλαλγία αποτελεί το συχνότερο, ίσως και μοναδικό σύμπτωμα της CSVT. Οφείλεται στην ενδοκράνια υπέρταση που αναπτύσσεται και είναι σοβαρή, γενικευμένη, σταδιακής έναρξης και επιδεινώνεται με τη δοκιμασία Valsalva και την ύπτια θέση. Παροδική απώλεια της όρασης μπορεί να συμβεί σε επεισόδιο έντονης κεφαλαλγίας.<sup>(33)</sup> Κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν κεφαλαλγία που υποδηλώνει υπαραχνοειδή αιμορραγία, ή ακόμη και ημικρανία με αύρα.<sup>(36)</sup> Σημαντικές επίσης κλινικές εκδηλώσεις αποτελούν οι επιληπτικές κρίσεις, εστιακές ή γενικευμένες, που εμφανίζονται στο 40% των ασθενών. Όταν συμβεί μια εστιακή εγκεφαλική βλάβη λόγω φλεβικής ισχαιμίας, συχνά υπάρχουν σημεία και συμπτώματα ανάλογα με την περιοχή που επηρεάζεται, όπως ημιπάρεση, δυσαρθρία και αφασία εκπομπής. Έχει επίσης αναφερθεί ψυχωσική συνδρομή σε συνδυασμό με εστιακά νευρολογικά σημεία.<sup>(36)</sup>

### *Διάγνωση*

Η ακτινολογική διερεύνηση είναι σημαντική για τη διάγνωση της νόσου. Στα περισσότερα νοσοκομεία η αξονική τομογραφία εγκεφάλου αποτελεί την συνήθη αρχική απεικονιστική μέθοδο που χρησιμοποιείται στους ασθενείς που προσέρχονται με οξεία εγκεφαλικά συμβάματα. Η υποξεία ισχαιμία και η οξεία αιμορραγία (παρεγχυματική ή υπαραχνοειδής) διαγιγνώσκονται άμεσα στην αξονική τομογραφία. Σημεία CSVT στην αξονική τομογραφία περιλαμβάνουν υπέρπυκνες αλλοιώσεις ενός κόλπου ή φλοιώδους φλέβας και ελλείμματα

πλήρωσης, ιδιαίτερα στον άνω οβελιαίο κόλπο.<sup>(34)</sup> Το πλεονέκτημα της αξονικής τομογραφίας είναι ότι εύκολα μπορεί να προστεθεί ένα πρωτόκολλο αξονικής φλεβογραφίας και αξιόπιστα να καταδείξει την απόφραξη στις κύριες εγκεφαλικές φλέβες και τους φλεβώδεις κόλπους.<sup>(36)</sup>

Η μαγνητική τομογραφία και η μαγνητική φλεβογραφία πλεονεκτούν της αξονικής τομογραφίας γιατί μπορούν να αναδείξουν διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις και πιο αμυδρές αλλοιώσεις του εγκεφάλου. Η οξεία CSVT απεικονίζεται με ίσης έντασης σήματος στην T1 ακολουθία και χαμηλής έντασης στην T2, ενώ στην υποξεία φάση ο θρόμβος φαίνεται υψηλής έντασης και στις δύο ακολουθίες. Στη χρόνια νόσο, ο θρόμβος μπορεί να απεικονίζεται ετερογενής με ποικίλη ένταση σε σχέση με τον περιβάλλοντα εγκεφαλικό ιστό.<sup>(34)</sup> Περιστασιακά η αγγειογραφία με καθετήρα είναι χρήσιμη όταν υπάρχει αμφιβολία για την ανατομία του εγκεφάλου, αλλά η χρήση της περιορίζεται σε κέντρα νευροεπιστημών, όπου υπάρχουν εξειδικευμένοι χειριστές.<sup>(36)</sup>

### **Θεραπεία**

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Εγκεφαλικών (European Stroke Organisation) και η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Νευρολογίας (European Academy of Neurology) εξέδωσαν έναν οδηγό για τη διαχείριση της CSVT.<sup>(37)</sup>

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί την κύρια θεραπεία, που αποσκοπεί στην αποτροπή της επέκτασης του θρόμβου και την ελάττωση των επιπλοκών, όπως η πνευμονική εμβολή. Η θεραπεία περιλαμβάνει επίσης τη διαχείριση των επιληπτικών κρίσεων και της αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης και την πρόληψη του εγκεφαλικού στελέχους.<sup>(34)</sup>

Προγνωστικοί παράγοντες κακής έκβασης της νόσου συμπεριλαμβάνουν τις μεγάλες παρεγχυματικές αλλοιώσεις, την ηλικία μεγαλύτερη των 37 ετών, το κώμα Γλασκώβης (GCS) μικρότερο από 9/15, τις επιληπτικές κρίσεις, τις αλλοιώσεις του οπισθίου βόθρου, την ενδοκράνιο αιμορραγία και την κακοήθεια.<sup>(36)</sup>

Στην οξεία φάση, οι ασθενείς λαμβάνουν παρεντερική αντιπηκτική αγωγή, είτε LMWH, είτε UFH αν ο ασθενής είναι κλινικά ασταθής ή προγραμματίζεται για οσφυονωτιαία παρακέντηση ή χειρουργική επέμβαση.<sup>(37)</sup> Η παρουσία ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας δεν αποτελεί αντένδειξη στη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής.

Η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής εξατομικεύεται για κάθε ασθενή (πίνακας 4). Συνιστάται η χρήση VKAs και όχι DOACs για 3–12 μήνες. Όσοι παρουσιάζουν υποτροπιάζουσες φλεβικές θρομβώσεις ή έχουν προδιαθεσικούς παράγοντες με υψηλό θρομβωτικό κίνδυνο μπορεί να χρειάζονται επ’ αόριστο αντιπηκτική αγωγή.<sup>(37)</sup>

**Πίνακας 6. Παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση εγκεφαλικών φλεβών και φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου.**<sup>(38)</sup>

Παράγοντας κινδύνου	Προτεινόμενη διάρκεια θεραπείας
Κακοήθεια	Αόριστη ή έως θεραπεία κακοήθειας. LMWH για τους 3-6 πρώτους μήνες.
Προσωρινή θρομβωτική κατάσταση*	3 μήνες
Ήπια θρομβοφιλία**	3-6 μήνες
Σοβαρή θρομβοφιλία***	6-12 μήνες
Αντισυλληπτικά	3 μήνες
Κύηση/Λοχεία	LMWH για το υπόλοιπο της κύησης και τουλάχιστον για 6 εβδομάδες της λοχείας, συνολικά 6 μήνες

\* αφυδάτωση, φάρμακα, λοίμωξη, τραύμα, χειρουργικές επεμβάσεις

\*\* ετερόζυγη μετάλλαξη PT, ετερόζυγος παράγοντας V Leiden, υψηλά επίπεδα παράγοντα VIII

\*\*\* ομόζυγη μετάλλαξη PT, ομόζυγος παράγοντας V Leiden, ανεπάρκεια πρωτεΐνης C/πρωτεΐνης S/AIII

Οι ασθενείς με ευμεγέθεις αλλοιώσεις, συνήθως αιμορραγικές και επικείμενο εγκολεασμό του εγκεφαλικού στελέχους, πρέπει να υποβάλλονται σε κρανιεκτομή για αποσυμφόρηση του εγκεφαλικού οιδήματος. Αυτό έχει καταδειχθεί σε αναδρομικές μελέτες, όπου η έκβαση των ασθενών με CSVT που υποβλήθηκαν σε αποσυμφορητική κρανιεκτομή είναι καλύτερη από αυτή των ασθενών με ισχαιμικά ή αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια.<sup>(37)</sup>

Σε σχέση με τη χρήση ακεταζολαμίδης στους ασθενείς με αυξημένη ενδοκράνια πίεση, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Εγκεφαλικών (European Stroke Organisation) και η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Νευρολογίας (European Academy of Neurology) δεν συνιστούν τη χρήση τους στην οξεία φάση της CSVT, αλλά μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις δευτεροπαθούς ενδοκράνιας υπέρτασης με έντονη κεφαλαλγία ή απώλεια όρασης, εάν το προφίλ ασφάλειάς της είναι αποδεκτό.<sup>(37)</sup> Δεν συνιστάται η χρήση στεροειδών για τη βελτίωση της λειτουργικής αποκατάστασης ή της αποτροπής του θανάτου, αλλά μόνο σε ασθενείς με οξεία θρόμβωση και συνοδό νόσο Behcet ή άλλων φλεγμονωδών παθήσεων (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος), για τη βελτίωση της έκβασης.<sup>(37)</sup>

Αν και η αντιπηκτική αγωγή είναι η ευρέως αποδεκτή θεραπεία για τη CSVT, κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν πως δεν αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για όλους τους ασθενείς και χρειάζεται εξατομίκευση της αγωγής ανάλογα με την κλινική εικόνα με την οποία προσέρχονται. Η μηχανική θρομβεκτομή με ή

χωρίς χημική θρομβόλυση μπορεί να έχει πλεονεκτήματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, αλλά υπάρχουν κάποιοι σημαντικοί περιορισμοί. Αρχικά, η διαδικασία εξαρτάται απόλυτα από την εξειδίκευση του χειριστή, γι' αυτό είναι υποχρεωτική η συστηματική εκπαίδευση. Επίσης, το κόστος και η διαθεσιμότητα της μεθόδου περιορίζει τη γενίκευσή της στην κλινική πρακτική. Τέλος, οι ενδαγγειακές τεχνικές παρουσιάζουν επιπλοκές που σχετίζονται με τη χρήση του καθετήρα, όπως ο τραυματισμός του αγγειακού επιθηλίου και ο αυξημένος κίνδυνος ιατρογενούς θρόμβου, η αποκόλληση του οποίου μπορεί να προκαλέσει πνευμονική εμβολή. Η αιμορραγία μετά από θρομβεκτομή και θρομβόλυση μπορεί να είναι καταστροφική.<sup>(39)</sup>

Η ενδαγγειακή θεραπεία της CSVT παραμένει αναπόδεικτη. Οι αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν πως μπορεί να χρησιμοποιηθούν για ασθενείς σε κωματώδη κατάσταση ή σε αυτούς που επιδεινώνονται παρά την αντιπηκτική αγωγή και δεν έχουν εκσεσημασμένες παρεγχυματικές αλλοιώσεις.<sup>(35)</sup> Σε μία συστηματική ανασκόπηση<sup>(40)</sup> της διαθέσιμης βιβλιογραφίας βρέθηκαν 26 ασθενείς με CSVT που υποβλήθηκαν σε συστηματική θρομβόλυση. Το 8% των ασθενών αυτών ήταν σε κωματώδη κατάσταση ή είχαν ενδοκράνιες αιμορραγικές αλλοιώσεις πριν τη θρομβόλυση, ενώ το 27% παρουσίαζε μεμονωμένη ενδοκράνια υπέρταση. Σε γενικές γραμμές η έκβαση ήταν καλή, με τους περισσότερους ασθενείς να ανακτούν αυτονομία. Αναφέρονται δύο θάνατοι ασθενών λόγω ενδοκράνιας αιμορραγίας εκ των οποίων ο ένας παρουσίαζε θρόμβωση του εν τω βάθει εγκεφαλικού φλεβικού δικτύου και ο άλλος ενδοεγκεφαλική αιμορραγική αλλοίωση πριν τη θρομβόλυση. Και οι δύο αυτές εκδηλώσεις αποτελούν σημαντικούς επιβαρυντικούς προγνωστικούς παράγοντες για την έκβαση των ασθενών.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Εγκεφαλικών (European Stroke Organisation) και η Ευρωπαϊκή Ακαδημία Νευρολογίας (European Academy of Neurology) δεν έδωσαν καταληκτικές συστάσεις σχετικά με τη θρομβολυτική θεραπεία στους ασθενείς με CSVT, αλλά συνιστάται αποφυγή θρομβόλυσης ασθενών με καλή πρόγνωση πριν από την έναρξη της θεραπείας.<sup>(37)</sup>

## Θρόμβωση αμφιβληστροειδικών φλεβών (Retinal Vein Occlusion, RVO)

Η RVO, αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία αγγειακής οφθαλμικής νόσου μετά τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.<sup>(41)</sup> Ανάλογα με τη θέση της απόφραξης, η RVO μπορεί να αφορά στην κεντρική φλέβα του αμφιβληστροειδούς ή κλάδους αυτής. Η θρόμβωση της κεντρικής φλέβας συμβαίνει συνήθως στο ηθμοειδές πέταλο (lamina cribosa) ενώ η θρόμβωση των περιφερικών φλεβών στις αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις. Οι ανατομικές παραλλαγές των φλεβών του αμφιβληστροειδούς είναι πολλές και η θρόμβωση μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε σημείο. Η θέση και η έκταση της RVO καθορίζει την κλινική εικόνα, με διαφορετικής βαρύτητας απώλεια της όρασης.

### *Αιτιολογία*

Η απόφραξη των αμφιβληστροειδικών φλεβών οφείλεται σε θρόμβωσή τους. Η αθηροσκλήρωση της προσκείμενης αμφιβληστροειδικής αρτηρίας πιθανόν να συμπιέζει την κεντρική αμφιβληστροειδική φλέβα στο ηθμοειδές πέταλο και προκαλεί θρόμβωση του φλεβικού αυλού.

Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, την υπερλιπιδαιμία, την υπερομοκυστεϊναιμία, τις αιματολογικές διαταραχές, τις συστηματικές φλεγμονώδεις παθήσεις και το γλαύκωμα. Σπανιότερα οπισθοβολβική πίεση λόγω εξώφθαλμου, αιμορραγίας ή όγκου του οφθαλμικού κόγχου μπορεί να είναι η αιτία της θρόμβωσης.<sup>(41)</sup> Φάρμακα, όπως τα από του στόματος αντισυλληπτικά και η κιτρική κλομιφαίνη που χορηγείται για πρόκληση ωορρηξίας, μπορεί να προκαλέσουν επίσης τη νόσο.<sup>(2)</sup>

### *Κλινική εικόνα*

Η οξεία φάση της RVO χαρακτηρίζεται από απώλεια της όρασης λόγω επιφανειακών και εν τω βάθει αιμορραγικών αλλοιώσεων σε όλα τα τεταρτημόρια του αμφιβληστροειδούς, με διάφορου βαθμού διόγκωση και ελίκωση της φλέβας, διόγκωση της οπτικής θηλής, βαμβακοειδείς κηλίδες και κυστικό οίδημα της ωχράς κηλίδας. Ενώ σε μερικές περιπτώσεις η βελτίωση της φλεβικής κυκλοφορίας μπορεί να έχει ελάχιστες επιπλοκές, τις περισσότερες φορές υπάρχει ποικίλου βαθμού



μακροχρόνια οπτική βλάβη.<sup>(42)</sup> Το 10% των ασθενών θα παρουσιάσουν αμφοτερόπλευρη βλάβη από την αρχή, ενώ το 5% θα την εμφανίσουν μέσα στο πρώτο έτος από την πρώτη προσβολή.<sup>(41)</sup>

Η θρόμβωση των περιφερικών κλάδων της αμφιβληστροειδικής φλέβας μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να εκδηλωθεί με αμαύρωση της όρασης σε κάποιο τεταρτημόριο του οπτικού πεδίου, ανάλογα με τη θέση της βλάβης. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν ετερόπλευρη διαταραχή της όρασης, αλλά 5-6% έχουν στοιχεία αμφοτερόπλευρης προσβολής. Το 10% των ασθενών θα παρουσιάσουν σταδιακά προσβολή και του άλλου ματιού.<sup>(41)</sup>

Η αμαύρωση της όρασης είναι συνήθως ανώδυνη, εκτός εάν επιπλέκεται με γλαύκωμα, όπου η αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης συχνά συνοδεύεται από έντονο άλγος. Τα συμπτώματα είναι εντονότερα το πρωί, με την αφύπνιση του ασθενούς. Αυτό οφείλεται στην επιδείνωση του οιδήματος της οπτικής θηλής κατά τη διάρκεια του ύπνου, όπου η βραδινή υπόταση μειώνει τη ροή του αίματος και αυξάνει την ενδοφλέβια πίεση.<sup>(43)</sup>

Η αύξηση της ενδοφλέβιας υδροστατικής πίεση οδηγεί σε μείωση της αμφιβληστροειδικής τριχοειδικής διάχυσης, με αποτέλεσμα ανεπαρκή παροχή οξυγόνου και συσσώρευση διοξειδίου του άνθρακα και άλλων μεταβολιτών στον αμφιβληστροειδή, προκαλώντας υποξεία, ισχαιμία και κυτταρική βλάβη του αμφιβληστροειδικού χιτώνα.<sup>(43)</sup>

Η αγγειακή αναδιαμόρφωση και η ανάπτυξη παράπλευρης νεοαγγείωσης αποτελούν χαρακτηριστικό εύρημα στην RVO, που συχνά οδηγούν σε γλαύκωμα, αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος και αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Τα επίπεδα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) φαίνεται ότι σχετίζονται με την εμφάνιση νεοαγγείωσης.<sup>(43)</sup>

Δεν είναι ξεκάθαρο γιατί κάποιοι ασθενείς αναπτύσσουν ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς και άλλοι όχι. Παρομοίως, οι παράγοντες που καθορίζουν τη θέση και την έκταση της ισχαιμίας εάν υπάρχει, δεν είναι απόλυτα γνωστοί. Χρειάζεται περισσότερη έρευνα για την κατανόηση της παθογένειας της αμφιβληστροειδικής ισχαιμίας.<sup>(43)</sup>

### *Διάγνωση*

Η RVO διαγιγνώσκεται με βυθοσκόπηση. Η Οπτική Τομογραφία Συνοχής (Optical Coherence Tomography), είναι μια τεχνολογία απεικόνισης των βιολογικών ιστών του οφθαλμού. Έχει την δυνατότητα, να επιτυγχάνει λήψεις πολύ υψηλής

ανάλυσης με πολύ μεγάλη ταχύτητα και χρησιμεύει στη διάγνωση και παρακολούθηση των αλλοιώσεων του αμφιβληστροειδούς, της ωχράς κηλίδας και όχι μόνο. Με την εξέλιξη της μεθόδου σε OCT αγγειογραφία, έχει καταστεί δυνατή η απεικόνιση της νεοαγγείωσης του αμφιβληστροειδούς, δίνοντας την ευκαιρία της διερεύνησης των μορφολογικών της χαρακτηριστικών και της ανταπόκρισης των ασθενών στη θεραπεία.<sup>(44)</sup>

Ο στόχος της διερεύνησης αυτών των ασθενών είναι η πιθανή θεραπεία των αιτιολογικών παραγόντων που την προκαλούν, όπως η αθηροσκλήρωση, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία και μπορεί να οδηγήσουν σε βελτίωση της κατάστασης, την αποφυγή της περαιτέρω εξέλιξης ή την υποτροπή της, ομόπλευρα ή ετερόπλευρα.<sup>(41)</sup>

### *Θεραπεία*

Επί του παρόντος δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για τους ασθενείς με ισχαιμική RVO. Στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι η θεραπεία των επιπλοκών της, όπως η νεοαγγειογένεση και το οίδημα της οπτικής θηλής που μπορεί να οδηγήσουν σε γλαύκωμα και όχι η επαναγγείωση του ισχαιμικού αμφιβληστροειδούς. Οι τοπικές θεραπείες περιλαμβάνουν φωτοπηξία με laser, τοπική έγχυση anti-VEGF παραγόντων ή κορτικοστεροειδών, αφαίρεση του υαλοειδούς σώματος ή συνδυασμό αυτών. Κάθε θεραπεία έχει τα πλεονεκτήματα και τις πιθανές επιπλοκές της.

Η φωτοπηξία με laser φαίνεται πως υπερέχει ως θεραπεία στους νεότερους ασθενείς. Η λογική της χρήσης των στεροειδών ως θεραπεία του οιδήματος της οπτικής θηλής έγκειται στο ότι τα κορτικοστεροειδή μειώνουν τη διαπερατότητα των αμφιβληστροειδικών τριχοειδών, αναστέλλουν την έκφραση του VEGF γονιδίου και περιορίζουν τη μεταβολική οδό του VEGF.<sup>(41)</sup>

Η έγχυση anti-VEGF παραγόντων αποτελεί την πρώτη γραμμή θεραπεία για τους ασθενείς με δευτεροπαθές οίδημα της οπτικής θηλής λόγω RVO. Οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν τα ranibizumab, aflibercept και bevacizumab. Η θεραπεία με τους παράγοντες αυτούς βελτιώνει την οπτική οξύτητα και μειώνει το οίδημα της οπτικής θηλής, ωστόσο η έγχυσή τους είναι δυσάρεστη για τους ασθενείς. Φέρουν ένα μικρό κίνδυνο επιπλοκών, όπως η ενδοφθαλμίτιδα και απαιτούν επαναλαμβανόμενες θεραπείες και στενή μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών για τη διατήρηση της όρασης.<sup>(43)</sup>

Η χρήση αντιπηκτικών και αντιαιμοπεταλλιακών φαρμάκων αμφισβητείται καθώς δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για το όφελος που μπορεί να προσφέρουν. Η θεραπεία με LMWH φαίνεται να σχετίζεται με βελτίωση της οπτικής οξύτητας και λιγότερες οφθαλμικές επιπλοκές στους ασθενείς με κεντρική, σε αντίθεση με περιφερική θρόμβωση των αμφιβληστροειδικών φλεβών. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την επιβεβαίωση αυτών των ευρημάτων πριν καταστεί δυνατή η σύσταση της χορήγησης σε επίπεδο κατευθυντήριων οδηγιών.<sup>(45)</sup>

## **Θρόμβωση εν τω βάθει φλεβών των άνω άκρων (Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis, UEDVT)**

Η UEDVT αφορά την υποκλείδιο, τη μασχαλιαία, τη βραχιόνιο, την κερκιδική και την ωλένιο φλέβα. Η ετήσια επίπτωση είναι περίπου 1-2/100.000 πληθυσμό και αποτελεί το 1-4% όλων των εν τω βάθει θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Είναι λιγότερο συχνή από την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των κάτω άκρων λόγω της σχετικά υψηλής αιματικής ροής των άνω άκρων και της έλλειψης φλεβικής στάσης.<sup>(46)</sup>

### *Αιτιολογία*

Η πρωτοπαθής UEDVT χαρακτηρίζεται από συμπίεση της υποκλείδιου ή της βραχιονίου φλέβας, που προκαλεί απόφραξη της φλεβικής ροής. Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου είναι η επίπονη μυϊκή προσπάθεια (σύνδρομο Paget-Schroetter) και οι ανατομικές ανωμαλίες που μπορεί να είναι συγγενείς, όπως η υπεράριθμη αυχενική πλευρά ή επίκτητες μετά από κατάγματα οστών της περιοχής. Μπορεί να συνδυάζεται με το σύνδρομο θωρακικής εξόδου, που προκαλείται από την πίεση των υποκλείδιων αγγείων και του βραχιονίου πλέγματος. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι εμφανίζεται συχνότερα δεξιά από ότι αριστερά λόγω της αυξημένης χρήσης του δεξιού χεριού, καθώς το μεγαλύτερο ποσοστό των ανθρώπων είναι δεξιόχειρες.<sup>(47)</sup> Στους ασθενείς με πρωτοπαθή UEDVT, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, υπάρχει μεγαλύτερη επίπτωση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden και της προθρομβίνης. Λόγω της σχέσης της νόσου με τη φυσική δραστηριότητα και τις συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες, η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 30 έτη, με ίση κατανομή μεταξύ των φύλων.<sup>(48)</sup>

Η δευτεροπαθής νόσος αφορά το 80% των θρομβώσεων των άνω άκρων και προκαλείται από παροδικούς ή εμμένοντες παράγοντες κινδύνου. Ασθενείς παράγοντες

κινδύνου θεωρούνται το οικογενειακό ιστορικό φλεβοθρόμβωσης, η ακινητοποίηση, τα από του στόματος αντισυλληπτικά, η θρομβοφιλία και οι βηματοδότες, ενώ ισχυροί παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, τον καρκίνο και τις χειρουργικές επεμβάσεις των άνω άκρων.<sup>(46)</sup> Ο κίνδυνος θρόμβωσης σε ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα, φαίνεται να επηρεάζεται από τη διάμετρο και τον τύπο του καθετήρα, τη θέση του άκρου του και τη συνοδό λοίμωξή του.<sup>(49)</sup>

### *Κλινική εικόνα*

Η UEDVT εμφανίζεται με ετερόπλευρο οίδημα, άλγος και ερυθρότητα του προσβεβλημένου άκρου. Επιπλέον μπορεί να παρατηρηθεί διόγκωση των επιπολής φλεβών, δύσπνοια, δεκατική πυρετική κίνηση, και ανάπτυξη συνδρόμου άνω κοίλης. Τα συχνότερα συμπτώματα του συνδρόμου Paget-Schroetter είναι φλεβική διάταση (100%), διόγκωση του άκρου (93%), αποχρωματισμός (77%) και άλγος κατά την άσκηση (66%). Επειδή η στενή θωρακική έξοδος μπορεί να παρεμποδίσει την αρτηριακή κυκλοφορία, οι χειρισμοί στην κλινική εξέταση όπως το τεστ Adson – περιστροφή και έκταση του αυχένα στην πλευρά της βλάβης – και το τεστ Wright – υπερέκταση του άκρου – συμπιέζουν τη θωρακική έξοδο και μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την ελάττωση του κερκιδικού σφυγμού.<sup>(49)</sup>

Όπως και στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των κάτω άκρων, η νόσος μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια φλεβική ανεπάρκεια και να επιπλακεί με λοιμώξεις με αποτέλεσμα σηπτική θρομβοφλεβίτιδα και γάγγραινα του άκρου. Υποτροπή της νόσου και πνευμονική εμβολή μπορεί να συμβεί, αλλά με μικρότερη συχνότητα σε σχέση αυτήν των κάτω άκρων.<sup>(47)</sup> Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν τη νευροπάθεια από βλάβη του βραχιονίου πλέγματος, το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας και την απόφραξη του θωρακικού πόρου.<sup>(1)</sup>

### *Διάγνωση*

Η διάγνωση της UEDVT βασίζεται στην κλινική πιθανότητα, στον έλεγχο των D-dimer και στην απεικονιστική διερεύνηση αρχικά με υπερηχογράφημα και εάν αυτό δεν είναι καταληκτικό με φλεβογραφία.

Οι Constans και συνεργάτες<sup>(50)</sup>, συνδύασαν κλινικά σημεία και συμπτώματα με παράγοντες κινδύνου της νόσου για τη δημιουργία μιας κλίμακας βαρύτητας συγκρίσιμης με αυτές που χρησιμοποιούνται για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των κάτω άκρων (πίνακας 5).

Πίνακας 7. *Constans score*<sup>(50)</sup>

Συμπτώματα	Βαθμοί
Υποκλείδιος ή Σφαγιτιδικός κεντρικός φλεβικός καθετήρας ή βηματοδότης	+1
Εντοπισμένο άλγος	+1
Ετερόπλευρο οίδημα	+1
Άλλη πιθανή διάγνωση	-1
Κίνδυνος για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση άνω άκρων	Συνολικό σκορ
Χαμηλού κινδύνου	≤0
Ενδιάμεσου κινδύνου	1
Υψηλού κινδύνου	≥2

Τα ευρήματα των μελετών έδειξαν ότι η διαγνωστική ακρίβεια δεν είναι ιδιαίτερα υψηλή για να αιτιολογήσει τη χρήση της κλίμακας ως μοναδικό εργαλείο, αλλά μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς να αναγνωρίσουν τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, στους οποίους δικαιολογείται ο απεικονιστικός έλεγχος.<sup>(48)</sup>

Η ακρίβεια του ελέγχου των D-dimer για τη διάγνωση της UEDVT αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες.<sup>(51, 52)</sup> Φάνηκε ότι η ευαισθησία των D-dimer είναι τόσο υψηλή όσο και σε ασθενείς με υποψία εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των κάτω άκρων, καθιστώντας την αξιόπιστη για τον αποκλεισμό ασθενών με χαμηλή κλινική υποψία και φυσιολογική συγκέντρωση D-dimer στον ορό του αίματος. Σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα D-dimer ή με υψηλή κλινική υποψία, χρειάζεται επιπλέον απεικονιστικός έλεγχος για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.<sup>(48)</sup>

Το υπερηχογράφημα είναι η πιο διαδεδομένη αρχική εξέταση στους ασθενείς με υποψία UEDVT. Είναι ευρέως διαθέσιμη, μη-επεμβατική και δεν εκθέτει τον ασθενή στον κίνδυνο της ακτινοβολίας. Ο θρόμβος απεικονίζεται ως ενδοαυλική περιοχή ποικίλης ηχογένειας και η αδυναμία συμπίεσης της φλέβας χαρακτηρίζει την παρουσία θρόμβωσης. Μπορεί επίσης να εκτιμηθεί η φλεβική ροή του αίματος με το έγχρωμο doppler, η απουσία της οποίας υποδηλώνει την απόφραξη του αγγείου.<sup>(49)</sup>

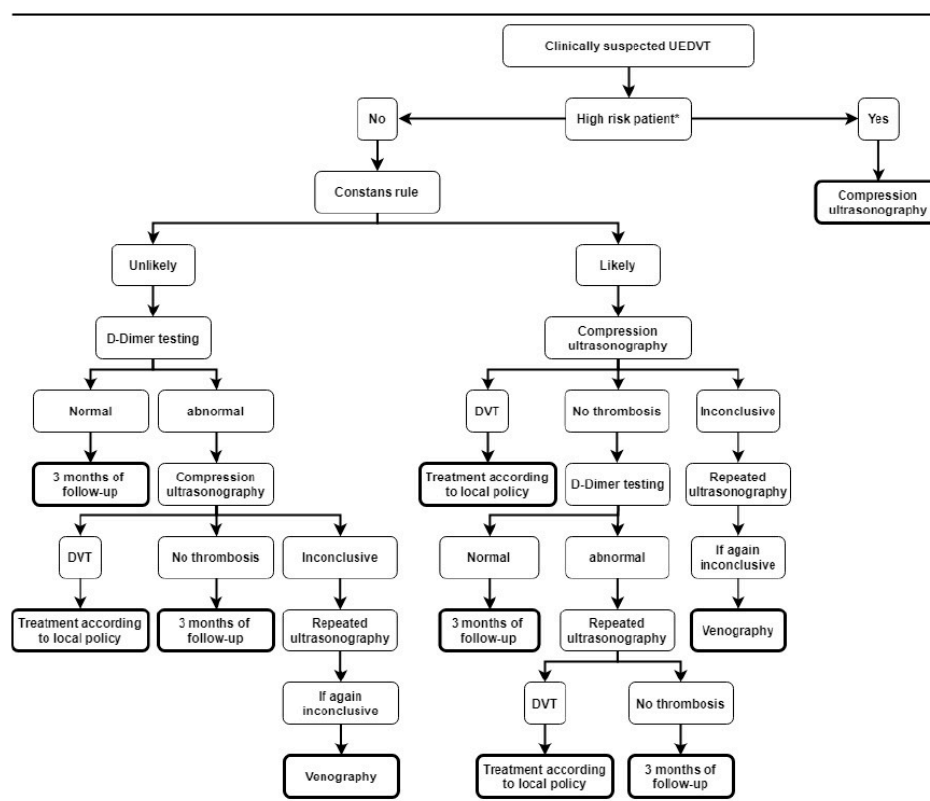
Η φλεβογραφία θεωρείται η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση, αλλά αποτελεί επεμβατική μέθοδο με κίνδυνο αλλεργικής αντίδρασης από το εγχέομενο σκιαγραφικό και έκθεση του ασθενούς σε ακτινοβολία. Για την εκτέλεση φλεβογραφίας, το σκιαγραφικό εγχύεται σε περιφερική φλέβα του πάσχοντος άκρου. Συνεχές ενδοαυλικό έλλειμμα πλήρωσης παρόν σε περισσότερες από μία λήψεις χαρακτηρίζει την παρουσία θρόμβου. Η μη πλήρωση του φλεβικού τμήματος σε επαναλαμβανόμενες εγχύσεις υποδηλώνει θρόμβωση, ωστόσο δεν είναι διαγνωστική.<sup>(49)</sup>

Όταν το υπερηχογράφημα δεν είναι καταληκτικό, συχνά χρησιμοποιείται η αξονική φλεβογραφία για να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει τη θρόμβωση, παρόλη την απουσία δεδομένων για τη διαγνωστική της ακρίβεια. Μία μικρή μελέτη από τους Kim και συν.

αναφέρει 100% συμφωνία μεταξύ της αξονικής τομογραφίας και της κλασσικής φλεβογραφίας σε 27 ασθενείς με κεντρική φλεβική θρόμβωση.<sup>(49)</sup>

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί μια εναλλακτική διαγνωστική επιλογή, που δεν εκθέτει τον ασθενή σε κίνδυνο ακτινοβολίας και επιτρέπει τη λεπτομερή απεικόνιση των φλεβών, συμπεριλαμβανομένων των τμημάτων της υποκλειδίου και της βραχιονοκεφαλικής φλέβας που βρίσκονται κάτω από την κλείδα. Η χρησιμότητα της μαγνητικής τομογραφίας εκτιμήθηκε πρόσφατα σε μια κλινική μελέτη σε 63 ασθενείς με υποψία υποτροπιάζουσας UEDVT, τα αποτελέσματα της οποίας αναμένονται προσεχώς. Δυνητικά μπορεί να αποτελέσει μελλοντικό εργαλείο στη διάγνωση της νόσου των άνω άκρων, ιδιαίτερα σε ασθενείς όπου η υπερηχοτομογραφία παραμένει ασαφής μετά από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις.<sup>(48)</sup>

Η ασφάλεια της χρήσης ενός διαγνωστικού αλγόριθμου (εικόνα 2) που συνδυάζει την κλινική υποψία, τα επίπεδα των D-dimer και τον απεικονιστικό έλεγχο με υπερηχογράφημα, εκτιμήθηκε στη μελέτη ARMOUR, μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη σε 406 ασθενείς με πιθανή UEDVT.<sup>(53)</sup>



Εικόνα 2. Διαγνωστικός αλγόριθμος για την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των άνω άκρων βασισμένος στη μελέτη ARMOUR.

Οι ασθενείς με κακοήθεια, κεντρικό φλεβικό κάθεθρα ή βηματοδότη, οι νοσηλευόμενοι και οι ασθενείς άνω των 75 ετών, θεωρούνται υψηλού κινδύνου ασθενείς.<sup>(48)</sup>

### *Θεραπεία*

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί την κύρια θεραπευτική επιλογή για την UEDVT. Οι κατευθυντήριες οδηγίες του ACCP (American College of Chest Physicians) για την επιλογή του χορηγούμενου φαρμάκου βασίζονται στην εμπειρία από τη θρόμβωση των κάτω άκρων. Συνιστάται η χρήση των DOACs (rivaroxaban, Apixaban ή dabigatran) σε ασθενείς χωρίς καρκίνο και LMWH σε ασθενείς με νεοπλασία. Η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής είναι 3 μήνες σε ασθενείς με πρώτο προκλητό επεισόδιο θρόμβωσης και τουλάχιστον 6 έως 12 μήνες σε αυτούς με μη προκλητό επεισόδιο θρόμβωσης.<sup>(54)</sup>

Η χρήση αντιπηκτικής αγωγής δεν συνιστάται συστηματικά στους ασθενείς με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες για την πρόληψη της UEDVT. Σε μία τυχαιοποιημένη φάσης III μελέτη 420 ασθενών με καρκίνο και υποκλείδιο κεντρικό φλεβικό καθετήρα που τοποθετήθηκε πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας, χορηγήθηκε LMWH ή χαμηλή δόση βαρφαρίνης ως προφύλαξη για 3 μήνες. Οι διαφορές στα ποσοστά των θρομβώσεων που σχετίζονται με κεντρικό φλεβικό καθετήρα ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου (14,8%), στην ομάδα της βαρφαρίνης (6%) και στην ομάδα της LMWH (10%), ήταν στατιστικά σημαντικές, χωρίς σημαντική αύξηση των επιπλοκών.<sup>(55)</sup> Έως ότου διεξαχθούν περισσότερες μελέτες, ο κίνδυνος της προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να εκτιμάται εξατομικευμένα. Η αφαίρεση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα στους ασθενείς με UEDVT δεν κρίνεται απαραίτητη, εκτός εάν δεν λειτουργεί ή δεν είναι τοποθετημένη σωστά, εάν έχει επιμολυνθεί ή εάν δεν είναι πλέον απαραίτητη.<sup>(54)</sup>

Η θρομβόλυση έχει προταθεί ως πιθανή θεραπευτική επιλογή για την οξεία UEDVT. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ACCP <sup>(21)</sup> συστήνουν μόνο την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή, ενώ αναφέρεται η θρομβόλυση ως θεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς που πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια: σοβαρή συμπτωματολογία διάρκειας λιγότερο από 14 ημέρες, θρόμβο στην υποκλείδιο ή στη μασχαλιαία φλέβα, προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο του ενός έτους και μικρό κίνδυνο αιμορραγίας.<sup>(21)</sup> Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνεται συνεχώς από την ημέρα έναρξης της θρόμβωσης, γι' αυτό και δεν συστήνεται θρομβόλυση μετά το πέρας των 14 ημερών από το επεισόδιο. Για τη μείωση του κινδύνου αιμορραγίας, συστήνεται στοχευμένη θρομβόλυση με καθετήρα και όχι

συστηματική χορήγηση φαρμάκου. Μετά τη θρομβόλυση, ο ασθενής λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή για τουλάχιστον 3 μήνες, για την πρόληψη του κινδύνου υποτροπής. Επειδή το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με δευτεροπαθή εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των άνω άκρων έχει φτωχή λειτουργικότητα, υψηλό αιμορραγικό κίνδυνο ή ασυμπτωματική θρόμβωση, στην κλινική πράξη η θρομβόλυση συστήνεται μόνο στους ασθενείς με πρωτοπαθή νόσο.<sup>(48)</sup>

Η διαδερμική μηχανική θρομβεκτομή με ή χωρίς την ταυτόχρονη έγχυση θρομβολυτικών παραγόντων, αποτελεί ακόμη μία θεραπευτική επιλογή, που όμως δεν έχει μελετηθεί ακόμη επαρκώς. Η χρήση της σε προοπτικές μελέτες είναι περιορισμένη για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.<sup>(54)</sup>

Η αποσυμφόρηση της θωρακικής εξόδου με εκτομή της πρώτης πλευράς περιλαμβάνεται στους περισσότερους αλγόριθμους αντιμετώπισης του συνδρόμου Paget-Schroetter, χωρίς όμως να υπάρχουν τυχαιοποιημένα δεδομένα που να την υποστηρίζουν. Το χρονικό σημείο και η αναγκαιότητα του χειρουργείου παραμένει λοιπόν αμφιλεγόμενη.<sup>(54)</sup>

Αν και δεν υπάρχουν επί του παρόντος ενδείξεις από το FDA για την τοποθέτηση φίλτρου στην άνω κοίλη φλέβα στους ασθενείς με UEDVT, εν τούτοις έχει αναφερθεί σε ασθενείς με αντένδειξη λήψης αντιπηκτικής αγωγής και μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονικής εμβολής.<sup>(54)</sup>

## **Θρόμβωση έσω σφαγίτιδας φλέβας (Jugular Vein Thrombosis, JVT)**

Η έσω σφαγίτιδα φλέβα ξεκινάει από το σφαγιτιδικό τρήμα, κατεβαίνει στην έξω πλευρά του τραχήλου, ενώνεται με την υποκλείδιο φλέβα και μαζί σχηματίζουν τη σύστοιχη ανώνυμο φλέβα. Η επίπτωση της μεμονωμένης JVT ποικίλει σε διάφορες μελέτες από 0,5% έως 3,47% στους ασθενείς που προσέρχονται με εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.<sup>(56)</sup>

### *Αιτιολογία*

Η JVT περιεγράφηκε για πρώτη φορά το 1936 από τον Lemierre. Συνήθως αφορά νεαρούς ενήλικες σε καλή γενική κατάσταση, μετά από φαρυγγοαμυγδαλίτιδα. Η τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων στην έσω σφαγίτιδα φλέβα, συχνή για τη διαχείριση ασθενών σε μονάδες εντατικής θεραπείας και κατά τη διάρκεια



χειρουργικών επεμβάσεων, αποτελεί συνήθη παράγοντα πρόκλησης της θρόμβωσης. Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τη ριζική λεμφαδεκτομή του τραχήλου, το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών, τα κακοήγη νεοπλάσματα και τα τραύματα του τραχήλου.<sup>(56)</sup> Ομοίως, όπως και σε άλλες εν των βάθει θρομβώσεις, οι κληρονομούμενες υπερπηκτικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένων της μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden, της ανεπάρκειας των πρωτεϊνών C και S και της ανεπάρκειας της αντιθρομβίνης καθώς και επίκτητες καταστάσεις όπως η ακινητοποίηση, το προηγούμενο θρομβοεμβολικό επεισόδιο, τα από του στόματος αντισυλληπτικά και η ακινητοποίηση, καταγράφονται ως παράγοντες κινδύνου για τη νόσο.<sup>(57)</sup>

### *Κλινική εικόνα*

Στην πλειονότητα των ασθενών, η JVT παραμένει ασυμπτωματική. Λόγω της υποκλινικής της εικόνας, η διάγνωσή της είναι δύσκολη. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν ερυθρότητα, ευαισθησία, θερμότητα και οίδημα της σύστοιχης πλευράς του τραχήλου. Στα πλαίσια του συνδρόμου Lemierre, η JVT εμφανίζεται με πυρετό, κεφαλαλγία και διόγκωση του τραχήλου και της γνάθου.<sup>(57)</sup>

### *Διάγνωση*

Ο εργαστηριακός έλεγχος μπορεί να δείξει αύξηση των επιπέδων των D-dimer. Η υπερηχοτομογραφία αποτελεί την εξέταση εκλογής με ευαισθησία 96% και ειδικότητα 93%. Η αξονική τομογραφία μπορεί να δείξει ενδοαυλικό έλλειμμα πλήρωσης στην έσω σφαγίτιδα φλέβα.<sup>(57)</sup>

### *Θεραπεία*

Για τη θεραπεία του συνδρόμου Lemierre συνιστάται η χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής με πενικιλίνη σε συνδυασμό με αναστολείς της β-λακταμάσης. LMWH πρέπει να χορηγείται, ιδίως εάν δεν υπάρχουν τοπικά σημεία φλεγμονής. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις JVT, λόγω έλλειψης κλινικών μελετών, ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της UEDVT. Συνιστάται η αφαίρεση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα και αν αυτό δεν είναι δυνατό γίνεται έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη και συνέχιση με βαρφαρίνη ή άμεσους αναστολείς της θρομβίνης ή του παράγοντα Xa. Σε κάθε περίπτωση εκτιμάται ο αιμορραγικός κίνδυνος του ασθενούς και η υποκείμενη αιτία της θρόμβωσης που καθορίζει το είδος και τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής.<sup>(58)</sup>

## **Θρόμβωση βραχιονοκεφαλικής (ανωνύμου) φλέβας (Branchiocephalic Vein Thrombosis, BCVT)**

Η βραχιονοκεφαλική φλέβα σχηματίζεται από τη συνένωση της υποκλειδίου και της έσω σφαγίτιδας φλέβας. Έχει ευρύ αυλό αλλά μικρό μήκος (6cm αριστερά και 3,5cm περίπου δεξιά) και η συνένωση των δύο βραχιονοκεφαλικών φλεβών σχηματίζει την άνω κοίλη φλέβα που εκβάλλει στο δεξιό κόλπο της καρδιάς. Ο μείζονας θωρακικός πόρος εκβάλλει στην αριστερή φλεβώδη γωνία, δηλαδή στο σημείο συμβολής της αριστερής έσω σφαγίτιδας με την αριστερή υποκλείδιο φλέβα.<sup>(1, 58)</sup> Η θρόμβωση συνήθως αφορά την αριστερή πλευρά.

### ***Αιτιολογία***

Η μεμονωμένη BCVT είναι σπάνια, αλλά έχει περιγραφεί σε ασθενείς με νεοπλασία, ενδοφλέβιους κεντρικούς καθετήρες, σε αθλητές τρίαθλου, σε κακοήθειες και ινώδεις ταινίες της θωρακικής εξόδου.<sup>(59)</sup>

### ***Κλινική εικόνα***

Υπερκλείδιο ή θωρακικό άλγος και δυσφορία είναι τα κύρια συμπτώματα της νόσου. Επίσης παρατηρείται μονόπλευρη διάταση της σφαγίτιδας φλέβας, οίδημα του προσώπου, του τραχήλου και του σύστοιχου άνω άκρου. Λόγω της εκβολής της έσω μαστικής στη βραχιονοκεφαλική φλέβα, η παρουσία οιδήματος του σύστοιχου μαστού αποτελεί χαρακτηριστικό κλινικό σημείο που διαχωρίζει τη θρόμβωση της βραχιονοκεφαλικής από αυτήν της υποκλειδίου ή της μασχαλιαίας φλέβας.<sup>(59)</sup> Σε παραμελημένες περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχει χυλοθώρακας, λόγω της εκβολής του μείζονα θωρακικού πόρου στην αριστερή φλεβώδη γωνία.<sup>(2)</sup>

### ***Διάγνωση***

Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία. Η υπερηχοτομογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη, αλλά όχι αρκετή για να επιβεβαιώσει τη διάγνωση.<sup>(59)</sup>

### *Θεραπεία*

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της BCVT είναι ίδια με αυτή της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, κυρίως LMWH και VKAs, εξατομικευμένα πάντοτε αναλόγως του αιμορραγικού κινδύνου και του κινδύνου θρόμβωσης του ασθενούς.<sup>(59)</sup>

## **Θρόμβωση άνω κοίλης φλέβας (Superior Vena Cava Thrombosis, SVCT)**

Η άνω κοίλη φλέβα σχηματίζεται από τη συνένωση της αριστερής και δεξιάς βραχιονοκεφαλικής φλέβας και αποχετεύει το αίμα από την κεφαλή, τον τράχηλο, τα άνω άκρα και τον κορμό προς την καρδιά. Η μερική ή ολική απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας οφείλεται σε σχηματισμό ενδοαυλικού θρόμβου ή σε νεοπλασματική διήθηση του τοιχώματος του αγγείου.<sup>(60)</sup>

### *Αιτιολογία*

Η πλειονότητα των περιπτώσεων SVCT είναι αποτέλεσμα κακοήθων νεοπλασμάτων του μεσοθωρακίου και των πνευμόνων και κυρίως του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, των non-Hodgkin λεμφωμάτων και των μεταστατικών καρκίνων. Ιατρογενείς θρόμβοι ή στένωση της άνω κοίλης φλέβας λόγω τοποθέτησης κεντρικών φλεβικών καθετήρων ή καλωδίων βηματοδότη αποτελούν καλοήθεις αιτίες πρόκλησης SVCT.<sup>(60)</sup>

### *Κλινική εικόνα*

Το σύνδρομο της άνω κοίλης φλέβας συναντάται κυρίως δευτεροπαθώς λόγω υποκείμενης κακοήθειας. Η φλεβική συμφόρηση προκαλεί αυξημένη φλεβική πίεση του άνω κορμού και ο ασθενής παρουσιάζει οίδημα προσώπου, τραχήλου και άνω άκρων, δύσπνοια, βήχα, βράγχος φωνής, δυσφαγία και χαρακτηριστική διάταση του παράπλευρου φλεβικού δικτύου του θωρακικού τοιχώματος. Σπανίως αναφέρεται εγκεφαλικό οίδημα με κεφαλαλγία, σύγχυση και κωματώδης κατάσταση.<sup>(60)</sup>

### *Διάγνωση*

Η διάγνωση βασίζεται στο λεπτομερές ιστορικό και στη φυσική εξέταση, που συνήθως καθορίζει τη διάγνωση του συνδρόμου της άνω κοίλης φλέβας. Η αξονική τομογραφία με έγχυση σκιαγραφικού και λήψεις σε αρτηριακή και φλεβική φάση, εκτελείται σε

όλους τους ασθενείς για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό υποκείμενης κακοήθειας. Η αξονική τομογραφία εντοπίζει τη θέση και την έκταση της θρόμβωσης, καθώς επίσης και την έκταση της παράπλευρης κυκλοφορίας του θωρακικού τοιχώματος.<sup>(61)</sup>

### **Θεραπεία**

Η συντηρητική θεραπεία της SVCT περιλαμβάνει αρχικά ανακουφιστικά μέτρα, όπως η ανύψωση της κεφαλής του ασθενούς κατά τη διάρκεια της κατάκλισης, η αποφυγή σκυψίματος και ενδυμάτων με στενό κολλάρο, για τη βελτίωση των συμπτωμάτων που οφείλονται στη φλεβική συμφόρηση. Συχνά χορηγείται διουρητική αγωγή για τη μείωση του οιδήματος της κεφαλής και του τραχήλου.<sup>(61)</sup>

Η θεραπευτική αγωγή εξαρτάται από την υποκείμενη αιτιολογία της θρόμβωσης. Για τους ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα συνιστάται έναρξη αντιπηκτικής αγωγής και αφαίρεση του ξένου σώματος, όταν αυτό είναι εφικτό. Ο σχεδιασμός της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης στους ασθενείς με κακοήθεια ανάλογα με τον τύπο και το στάδιο του καρκίνου είναι σημαντικός. Τα συμπτώματα συχνά βελτιώνονται μετά από ακτινοβολία ή χημειοθεραπεία, ανάλογα με την ιστολογική εικόνα του όγκου. Η ενδαγγειακή τοποθέτηση stent, μπορεί να βοηθήσει τη γρήγορη λύση των συμπτωμάτων στο 95% των περιπτώσεων.<sup>(62)</sup>

## **Θρόμβωση αζύγου φλέβας (Azygos Vein Thrombosis, AVT)**

Η άζυγος φλέβα αποχετεύει το αίμα από το οπίσθιο θωρακικό και κοιλιακό τοίχωμα. Σχηματίζεται από τη συνένωση των οσφυϊκών και δεξιών υποπλευρίων φλεβών στο επίπεδο των  $\Theta_{12}$  και  $O_2$  σπονδύλων. Τυπικά περνά διαμέσου του αορτικού τρήματος, ανεβαίνει στο θώρακα δεξιά από τη σπονδυλική στήλη και σχηματίζοντας τόξο πάνω από το δεξιό κύριο βρόγχο ενώνεται με την άνω κοίλη φλέβα. Η ημιάζυγος φλέβα σχηματίζεται στο αριστερό ημιμόριο από τη συμβολή της αριστερής υποπλευρίας και της ανιούσας οσφυϊκής φλέβας. Πορεύεται κεφαλικά στην πρόσθια επιφάνεια και αριστερά της σπονδυλικής στήλης μέχρι τον ένατο θωρακικό σπόνδυλο όπου φέρεται δεξιά, πίσω από την αορτή, τον οισοφάγο και τον μείζονα θωρακικό πόρο εκβάλλοντας στην άζυγο φλέβα.

### *Αιτιολογία*

Η μεμονωμένη AVT είναι σπάνια, αλλά αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Η παθοφυσιολογία της δεν είναι απόλυτα κατανοητή, αλλά κατηγοριοποιείται σε πρωτοπαθή (μη προκλητή) και δευτεροπαθή (προκλητή) όπως οι περισσότερες εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις. Τα λίγα καταγεγραμμένα περιστατικά έχουν αναγνωρίσιμους προδιαθεσικούς παράγοντες όπως προϋπάρχοντα ανευρύσματα της αζύγου φλέβας, περιφερικά τοποθετημένους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες, σήψη από *Escherichia coli* με υποκείμενο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και επισκληρίδιο απόστημα.<sup>(63)</sup>

### *Κλινική εικόνα*

Η κλινική εικόνα είναι ασαφής και συνήθως εξαρτάται από το συνοδό αίτιο της θρόμβωσης. Αναφέρονται άτυπα κοιλιακά άλγη, μετεωρισμός, πυρετός, ρίγος και πλευριτικό άλγος.<sup>(2)</sup>

### *Διάγνωση*

Η διάγνωση της AVT γίνεται με αξονική τομογραφία με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού ή με μαγνητική τομογραφία.

### *Θεραπεία*

Η θεραπεία ακολουθεί τις συνήθειες οδηγίες της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, με έναρξη της αγωγής με LMWH ή UFH αν ο ασθενής πρόκειται να οδηγηθεί σε χειρουργική επέμβαση και ακολουθεί από του στόματος αντιπηκτική αγωγή αναλόγως της υποκείμενης αιτίας της θρόμβωσης, υπολογίζοντας πάντα τον αιμορραγικό κίνδυνο του ασθενούς και τον κίνδυνο υποτροπής της θρόμβωσης ή εμφάνισης πνευμονικής εμβολής. Στην περίπτωση της σηπτικής AVT χορηγείται αντιβιοτική αγωγή.<sup>(64, 65)</sup>

## **Θρόμβωση κάτω κοίλης φλέβας (Inferior Vena Cava Thrombosis, IVCT)**

Η IVCT αποτελεί σπάνια αλλά σοβαρή μορφή φλεβοθρόμβωσης με δυνητικά σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Εκτιμάται πως στο 2,6-4,0% των ασθενών με εν τω βάθει θρόμβωση των κάτω άκρων συνυπάρχει θρόμβωση της κάτω κοίλης

φλέβας.<sup>(66)</sup> Οι ασθενείς που αναπτύσσουν IVCT έχουν μεγάλο φορτίο θρόμβου, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος θανάτου και μεταθρομβωτικού συνδρόμου να είναι αυξημένος.<sup>(67)</sup>

### *Αιτιολογία*

Οι παράγοντες κινδύνου για τη νόσο δεν διαφέρουν από αυτούς των ασθενών με άλλες εν τω βάθει θρομβώσεις. Περιλαμβάνουν συγγενείς ανωμαλίες της κάτω κοίλης φλέβας, όπως επίσης και επίκτητες παθολογίες και εξαρτώνται απόλυτα από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και το ατομικό αναμνηστικό του.

Οι συγγενείς ανωμαλίες της κάτω κοίλης φλέβας είναι σπάνιες, περίπου 0,3-0,6% του γενικού πληθυσμού, αλλά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης σε ποσοστό πάνω από 60%.<sup>(68)</sup> Οι περισσότερες συγγενείς ανωμαλίες παραμένουν υποκλινικές για πολλά χρόνια λόγω καλά διαμορφωμένης παράπλευρης κυκλοφορίας. Συχνά αποτελούν τυχαίο απεικονιστικό εύρημα. Εντούτοις, η θρόμβωση των παράπλευρων αγγείων ή του τροφοφόρου αγγείου τους (συνήθως της κοινής λαγονίου φλέβας), μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ή υποξεία εγγύς θρόμβωση ή χρόνια φλεβική ανεπάρκεια.<sup>(66)</sup>

Η IVCT είναι σπάνια σε απουσία συγγενούς ανωμαλίας της και συνήθως είναι αποτέλεσμα μιας υπερπηκτικής προδιαθεσικής κατάστασης μαζί με μια επίκτητη παθολογία της φλέβας ή των γειτονικών δομών της. Η θρομβοφιλία, οι κακοήθειες, τα από του στόματος αντισυλληπτικά, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η εγκυμοσύνη και το νεφρωσικό σύνδρομο είναι μερικοί από τους προθρομβωτικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου. Παθολογικές ενδοκοιλιακές καταστάσεις όπως ο καρκίνος του νεφρού, μάζες που πιέζουν εξωτερικά την κάτω κοίλη φλέβα, το σύνδρομο Budd-Chiari, το κοιλιακό τραύμα, οι επεμβάσεις και η θρομβωτική απόφραξη φίλτρου που έχει τοποθετηθεί στην κάτω κοίλη φλέβα, αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου.<sup>(66)</sup>

### *Κλινική εικόνα*

Η κλινική εικόνα της IVCT είναι συχνά ασαφής και ανάλογη με την οξύτητα, το επίπεδο και την έκταση της θρόμβωσης. Όπως στην εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση των κάτω άκρων, οι ασθενείς αναφέρουν βάρος στο κάτω άκρο, πόνο, οίδημα και κράμπες. Μη ειδικό κοιλιακό και πυελικό άλγος μαζί με οίδημα του οσχέου, συχνά προηγούνται των συμπτωμάτων των κάτω άκρων. Η μετανάστευση του θρόμβου ή η εμβολή του

στα πνευμονικά αγγεία και τις νεφρικές φλέβες προκαλούν δύσπνοια ή ολιγουρία αντίστοιχα. Εάν παραμείνουν χωρίς αγωγή, η πλειονότητα των ασθενών αναπτύσσουν μεταθρομβωτικό σύνδρομο με κράμπες, δερματικές αλλοιώσεις, σοβαρή διαλείπουσα χωλότητα και φλεβικά έλκη. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η ανάπτυξη ευμεγέθων παρασπονδυλικών παράπλευρων δικτύων, έχει ως αποτέλεσμα σοβαρό ριζιτικό άλγος, ισχιαλγία και σύνδρομο ιππουρίδας, λόγω της εξωτερικής πίεση των περιφερικών νεύρων από τις διατεταμένες φλέβες.<sup>(66)</sup>

### *Διάγνωση*

Λόγω της έλλειψης βιβλιογραφίας για τη βέλτιστη διαγνωστική προσπέλαση της IVCT, συνιστάται η διερεύνησή της σε κάθε ασθενή με κλινική εικόνα εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των κάτω άκρων.<sup>(66)</sup> Η υπερηχοτομογραφία, η αξονική τομογραφία, η μαγνητική τομογραφία και η φλεβογραφία αποτελούν τις εξετάσεις εκλογής. Η ταχεία και ακριβής διάγνωση της θρόμβωσης της κάτω κοίλης φλέβας, συμπεριλαμβανομένης της φύσης της (οξεία ή χρόνια), της θέσης και της ανάπτυξης παράπλευρου φλεβικού δικτύου καθορίζουν τη θεραπεία που θα ακολουθηθεί.<sup>(68)</sup>

### *Θεραπεία*

Οι πρωταρχικοί στόχοι της θεραπευτικής αγωγής περιλαμβάνουν την ελαχιστοποίηση του κινδύνου πνευμονικής εμβολής, την ελάττωση του οιδήματος και του άλγους των κάτω άκρων και τη μείωση του κινδύνου των χρόνιων επιπλοκών, όπως η υποτροπή της θρόμβωσης, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και το μεταθρομβωτικό σύνδρομο. Για την επίτευξη των στόχων αυτών, οι κατευθυντήριες οδηγίες από την Εταιρεία Αγγειακής Χειρουργικής (Society for Vascular Surgery) και του Αμερικανικού Φλεβικού Forum (American Venous Forum), συνιστούν την πρώιμη θρομβεκτομή στην οξεία φάση της θρόμβωσης για επανασηραγοποίηση των εμπλεκόμενων φλεβών και τη διατήρηση της λειτουργίας των βαλβίδων, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο τη θνητότητα.<sup>(68)</sup>

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί τη βασική θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη τον αιμορραγικό και το θρομβωτικό κίνδυνο του ασθενούς. Περίπου στο 6% των ασθενών που λαμβάνουν μόνο αντιπηκτική αγωγή επιτυγχάνεται λύση του θρόμβου σε 10 ημέρες περίπου, ενώ στο 40% αναφέρεται επέκταση του θρόμβου. Στο 50% των ασθενών αναφέρεται ανάπτυξη μεταθρομβωτικού συνδρόμου στα δύο πρώτα χρόνια. Στην οξεία φάση χορηγείται LMWH και ακολουθείται από του στόματος αντιπηκτική

αγωγή για 3-6 μήνες εάν πρόκειται για προκλητή θρόμβωση και >12 μήνες για μη προκλητή.<sup>(66)</sup>

## **Θρόμβωση λαγονίου φλέβας (Iliac Vein Thrombosis, IVT)**

Η έξω λαγόνιος φλέβα αποχετεύει το αίμα από το σύστοιχο κάτω άκρο και το σύστοιχο τμήμα του του κατώτερου πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος, συνενώνεται με την έσω λαγόνιο φλέβα, η οποία αποχετεύει τα τοιχώματα και τα σπλάγχνα της πυέλου και το περίνεο, σχηματίζοντας την κοινή λαγόνιο φλέβα.

Η μεμονωμένη IVT ενώ είναι σπάνια, περίπου 1-4% των διαγνωσμένων εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων, η θνησιμότητά της είναι σημαντική. Οι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν πνευμονική εμβολή και μεταθρομβωτικό σύνδρομο, ιδίως εάν λάβουν μόνο αντιπηκτική αγωγή. Γι' αυτό η ακριβής διάγνωσή της είναι σημαντική για την αποτελεσματική θεραπεία της.<sup>(69)</sup>

### ***Αιτιολογία***

Η μεμονωμένη IVT είναι σπάνια και συνήθως σχετίζεται με θρόμβωση της μηριαίας φλέβας. Έχει περιγραφεί στην εγκυμοσύνη λόγω της πίεσης της δεξιάς λαγόνιας αρτηρίας, σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά, μετά από λιθοτριψία και μεταμόσχευση νεφρού, μετά από επίπονη άσκηση (ποδηλάτες, μαραθωνοδρόμοι) και σε επίκτητες ή κληρονομικές θρομβοφιλικές καταστάσεις. Η πλειονότητα των IVT στην εγκυμοσύνη αφορούν το αριστερό σκέλος, λόγω της συμπίεσης της από τη μήτρα και της πίεσης της αριστερής λαγονίου φλέβας πάνω στον πέμπτο οσφυϊκό σπόνδυλο. Η κατάσταση αυτή είναι γνωστή ως σύνδρομο May-Thurner και αποτελεί πιθανή αιτία θρόμβωσης του αριστερού σκέλους, ακόμη και σε μη έγκυες γυναίκες ή σε άνδρες.<sup>(58)</sup>

### ***Κλινική εικόνα***

Η IVT εμφανίζεται συνήθως οξέως με κοιλιακό, οσφυϊκό ή πλευριτικό άλγος, που συνοδεύεται με οίδημα του σύστοιχου κάτω άκρου. Ο ασθενής μπορεί να αναφέρει συμπτωματολογία φλεβικής διαλείπουσας χωλότητας, η οποία περιγράφεται ως αίσθημα αυξημένης πίεσης στο κάτω άκρο κατά τη διάρκεια της φυσικής δραστηριότητας και αδυναμία συνέχισης της άσκησης. Επίσης μπορεί να αναφέρει



αδυναμία να φορέσει κάλτσες συμπίεσης, σύμπτωμα που πρέπει να θέσει το ερώτημα της πιθανής φλεβικής απόφραξης.<sup>(58)</sup>

Η χρόνια IVT μπορεί να εκδηλωθεί με κίρσους, υπέρχρωση δέρματος και φλεβικά έλκη κάτω άκρων. Ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει κινητική αναπηρία αναλόγως της βαρύτητας των συμπτωμάτων.

### *Διάγνωση*

Το υπερηχογράφημα κάτω άκρων αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της IVT. Η διόγκωση του κάτω άκρου με απουσία υπερηχογραφικής επιβεβαίωσης της θρόμβωσης στις εν τω βάθει φλέβες των κάτω άκρων, θέτει την υποψία για IVT. Το υπερηχογράφημα κοιλίας είναι τις περισσότερες φορές μη διαγνωστικό, λόγω της δυσκολίας απεικόνισης των λαγονίων φλεβών από τις διατεταμένες εντερικές έλικες. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία, όπως επίσης η κλασσική φλεβογραφία, αποτελούν τις εξετάσεις εκλογής για τη διάγνωση της νόσου.<sup>(69)</sup>

### *Θεραπεία*

Λόγω της βαρύτητας της συμπτωματολογίας της IVT και των απώτερων επιπλοκών της νόσου, η αντιπηκτική αγωγή μόνο δεν επαρκεί ως θεραπευτική επιλογή για αυτούς τους ασθενείς. Η αντιμετώπισή τους γίνεται με κατευθυνόμενη θρομβόλυση με καθετήρα, τοποθέτηση ενδαγγειακού stent και ακολουθεί μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή ανάλογα με την υποκείμενη αιτία της θρόμβωσης.<sup>(1)</sup>

## **Θρόμβωση νεφρικής φλέβας (Renal Vein Thrombosis, RVT)**

Η θρόμβωση της κύριας νεφρικής φλέβας ή των κλάδων της, αποτελεί σπάνια κλινική οντότητα. Η εμφάνισή της είναι είτε οξεία, είτε διαλάθει της προσοχής και καταλήγει σε οξεία ή χρόνια νεφρική νόσο. Τα δύο τρίτα των ασθενών έχουν αμφοτερόπλευρη προσβολή, ενώ η αριστερή εμπλέκεται συχνότερα λόγω του εκτενέστερου φλεβικού δικτύου της σε σχέση με τη δεξιά νεφρική φλέβα. Η θρόμβωση μπορεί να επεκτείνεται από την κάτω κοίλη φλέβα έως τις περιφερικές νεφρικές φλέβες, ή να προέρχεται από τις περιφερικές και να καταλήγει στην κεντρική νεφρική φλέβα.<sup>(70)</sup>

Υπάρχουν ελάχιστα επιδημιολογικά δεδομένα για την ακριβή επίπτωση της νόσου, γιατί συνήθως διαδράμει ασυμπτωματικά με αυτόματη λύση ή ως ύπουλη χρόνια ασθένεια σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο ή νεφρικό καρκίνο.<sup>(71)</sup>

### Αιτιολογία

Η συνηθέστερη αιτία της RVT είναι το νεφρωσικό σύνδρομο καθώς συμβάλλει σε υπερπηκτικότητα. Συνήθως αφορά σε μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα, ενώ η οξεία εμφάνισή της σε αμβλύ κοιλιακό τραύμα ή μεταμόσχευση νεφρού.

Άλλα συνήθη συστηματικά και τοπικά αίτια παρουσιάζονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 8. Συστηματικά και τοπικά αίτια θρόμβωσης της νεφρικής φλέβας.<sup>(70)</sup>

Συστηματικά	Τοπικά
Πρωτοπαθείς υπερπηκτικές διαταραχές - Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III - Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C ή S - Μετάλλαξη παράγοντα V Leiden - Μετάλλαξη προθρομβίνης G2021A Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο Μετά από μεταμόσχευση νεφρού/απόρριψη μοσχεύματος Νεφρική αγγειίτιδα Δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια Συστηματικός ερυθματώδης λύκος Αμυλοείδωση Διαβητική νεφροπάθεια Εγκυμοσύνη ή θεραπεία με οιστρογόνα Σύνδρομο Behcet Σοβαρή αφυδάτωση ή παρατεταμένη υπόταση (κυρίως στα νεογνά)	Κακοήθεις νεφρικοί όγκοι που διηθούν τις νεφρικές φλέβες σχετίζονται με θρόμβωση στο 4 έως 25% Εξωγενής συμπίεση της νεφρικής φλέβας (όγκος, λεμφαδένες, οπισθοπεριτοναϊκή νόσος, ανεύρυσμα αορτής) Κοιλιακό τραύμα Τραυματισμός κατά τη διάρκεια φλεβογραφίας

### Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα ποικίλει ανάλογα με το χρόνο έναρξης και το βαθμό απόφραξης της νεφρικής φλέβας. Η οξεία απόφραξη μπορεί να έχει συμπτώματα όμοια με τον κωλικό νεφρού, δηλαδή οσφυϊκό άλγος, αιματουρία, ναυτία, έμετοι και πυρετός ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η χρόνια απόφραξη είναι συνήθως ασυμπτωματική.<sup>(72)</sup>

Στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, η RVT εμφανίζεται 48 ώρες μετά τη χειρουργική επέμβαση, με αιφνίδια ανουρία και ευαισθησία στον μεταμοσχευμένο νεφρό.

Στα νεογνά και τα βρέφη, η οξεία RVT εμφανίζεται με μακροσκοπική αιματουρία, ψηλαφητή μάζα στην οσφυϊκή χώρα, σημεία αφυδάτωσης ή καταπληξίας και ολιγοανουρία.

Η αριστερή RVT μπορεί να οδηγήσει σε θρόμβωση των φλεβών των γονάδων, που εμφανίζεται με σύνδρομο πυελικής συμφόρησης στις γυναίκες και επώδυνο οίδημα με κίρσοκήλη στον αριστερό όρχι στους άνδρες.<sup>(70)</sup>

### *Διάγνωση*

Η φλεβογραφία παραμένει η ακριβέστερη εξέταση για τη διάγνωση της νόσου, έχει όμως αντικατασταθεί από λιγότερο επεμβατικές διαγνωστικές μεθόδους. Η αξονική αγγειογραφία αποτελεί εξέταση εκλογής, με σχεδόν 100% ευαισθησία και ειδικότητα. Η μαγνητική αγγειογραφία έχει επίσης την ίδια ευαισθησία, με επιπρόσθετα το πλεονέκτημα της αποφυγής της ακτινοβολίας.<sup>(72)</sup>

### *Θεραπεία*

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της RVT περιλαμβάνει τη θεραπεία του υποκείμενου νοσήματος, την προστασία της νεφρικής λειτουργίας και την πρόληψη των επιπλοκών. Η αντιπηκτική αγωγή συνιστάται για την αποτροπή της επέκτασης του θρόμβου και της εμβολής. UFH ή LMWH αποτελούν την αρχική θεραπεία που εν συνεχεία γεφυρώνεται με VKAs για 6 – 12 μήνες, ή έως τη λύση της υποκείμενης νεφρωσικής νόσου.

Στην οξεία RVT, οι ενδείξεις της θρομβεκτομής ή/και της θρομβόλυσης περιλαμβάνουν την αμφοτερόπλευρη θρόμβωση, την αποτυχία της συστηματικής αντιπηκτικής αγωγής, τη θρόμβωση μονήρους ή μεταμοσχευμένου νεφρού και την επέκταση του θρόμβου στην κάτω κοίλη φλέβα. Η ινωδόλυση συνοδεύεται με σημαντική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και σε απουσία αντενδείξεων με χαμηλό αιμορραγικό κίνδυνο.<sup>(72)</sup>

## **Θρόμβωση σπερματικής φλέβας (Testicular Vein Thrombosis, TVT)**

### *Γενικά*

Η TVT αποτελεί σπάνια νοσολογική οντότητα με λίγα περιστατικά να περιγράφονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Η υποτροπιάζουσα θρομβοεμβολική νόσος, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής, που αναφέρονται σε αυτούς τους ασθενείς, υποδεικνύουν την αναγκαιότητα της αντιπηκτικής αγωγής για τη θεραπεία της. Τα ανεπαρκή δεδομένα δεν επιτρέπουν ισχυρές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπισή της και οι υπάρχουσες οδηγίες δεν αναγνωρίζουν την TVT σαν ξεχωριστή οντότητα, με αποτέλεσμα οι θεραπευτικές συστάσεις να παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές.<sup>(73)</sup>

### *Αιτιολογία*

Η TVT οφείλεται συνήθως σε υπερβολική άσκηση, τραυματισμούς, κίρσοκήλη και σε ασθενείς με πορφύρα Henoch-Schoenlein. Οι κακοήθεις όγκοι του αριστερού νεφρού που μπορεί να προκαλέσουν στάση και θρόμβωση στην αριστερή ορχική φλέβα και στις αριστερές σπερματικές φλέβες, αποτελούν τη συχνότερη αιτία της νόσου.<sup>(2, 73)</sup>

### *Κλινική εικόνα*

Οι ασθενείς τυπικά παρουσιάζουν σταδιακά επιδεινούμενο άλγος στο όσχεο και στη βουβωνική περιοχή με συνοδό οίδημα, που μιμείται συστροφή όρχεος ή περισφιγμένη βουβωνοκήλη.<sup>(74)</sup>

### *Διάγνωση*

Η υψηλή κλινική υποψία αποτελεί το κλειδί στη διάγνωση της TVT, η οποία επιβεβαιώνεται συνήθως υπερηχογραφικά.

### *Θεραπεία*

Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής για χρονικό διάστημα ανάλογο της υποκείμενης αιτίας της TVT και του θρομβωτικού κινδύνου του ασθενούς, αποτελεί τη συνήθη θεραπευτική αντιμετώπιση. Βιβλιογραφικά αναφέρεται και η χειρουργική αφαίρεση της σπερματικής φλέβας για την αποφυγή υποτροπιάζουσας θρομβοεμβολικής νόσου.<sup>(73)</sup>

## **Θρόμβωση ωοθηκικής φλέβας (Ovarian Vein Thrombosis, OVT)**

Η OVT είναι σπάνια, αλλά δυνητικά σοβαρή επιπλοκή, που συνήθως διαγιγνώσκεται κατά την περίοδο της λοχείας. Αφορά το 0,18% των κύσεων με την επίπτωση να αυξάνεται σημαντικά στο 2% μετά από καισαρική τομή. Στο 80-90% των περιπτώσεων αφορά τη δεξιά ωοθηκική φλέβα, λόγω του μήκους της ή λόγω ανεπάρκειας των βαλβίδων της.<sup>(75)</sup>

Παρά τη σπανιότητα της νόσου, οι θανατηφόρες επιπλοκές της απαιτούν πρόωμη αναγνώριση και ταχεία αντιμετώπιση.

### *Αιτιολογία*

Η ΟVT φαίνεται να σχετίζεται εκτός από την εγκυμοσύνη, με τις φλεγμονές της πυέλου, τις κακοήθειες και τις πυελικές επεμβάσεις. Προδιαθεσικοί παράγοντες στην εγκυμοσύνη αποτελούν η υπερπηκτική κατάσταση, η φλεβική στάση και οι λοιμώξεις. Οι συγγενείς προθρομβωτικές καταστάσεις όπως ο παράγοντας V Leiden και η ανεπάρκεια των πρωτεϊνών S ή C, μπορεί να αποτελέσουν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου ΟVT, όπως επίσης και οι επίκτητες προθρομβωτικές καταστάσεις που προκαλούνται από το νεφρωσικό και το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο καθώς και χρόνια αιματολογικά νοσήματα (ιδιοπαθής θρομβοκυτταραιμία). Σπανίως, δεν ανευρίσκεται υποκείμενη αιτία.<sup>(75)</sup>

### *Κλινική εικόνα*

Η συμπτωματολογία της ΟVT είναι μη ειδική και περιλαμβάνει πυελικό άλγος, πυρετό, ναυτία, καταβολή και πιθανόν ψηλαφητή κοιλιακή μάζα. Οι λεχώνες συνήθως προσέρχονται τη 2-15<sup>η</sup> ημέρα μετά τον τοκετό με πυελικό άλγος, πυρετό και λευκοκυττάρωση και η διαφορική διάγνωση στην περίοδο της λοχείας περιλαμβάνει οξεία σκωληκοειδίτιδα, ενδομητρίτιδα, πυελική φλεγμονώδη νόσο, πυελονεφρίτιδα, νεφρολιθίαση, απόστημα σαλπίγγων και ωοθηκών και συστροφή της ωοθήκης. Οι ασθενείς με ΟVT σχετιζόμενη με κακοήθεια, συχνά παραμένουν ασυμπτωματικοί και η θρόμβωση ανευρίσκεται στον απεικονιστικό έλεγχο, συνήθως στην αξονική τομογραφία.<sup>(76)</sup>

Οι επιπλοκές της νόσου, αν και σπάνιες, μπορεί να είναι θανατηφόρες και περιλαμβάνουν τη σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, την επέκταση του θρόμβου στην κάτω κοίλη φλέβα και την πνευμονική εμβολή. Η επίπτωση της πνευμονικής εμβολής σε μη θεραπευμένη ΟVT είναι περίπου 25% και η θνητότητα περίπου 4%.<sup>(77)</sup>

### *Διάγνωση*

Η διάγνωση απαιτεί υψηλό δείκτη υποψίας λόγω της σπανιότητας και της μη ειδικής συμπτωματολογίας της νόσου. Ο απεικονιστικός έλεγχος είναι σημαντικός για την επιβεβαίωση της θρόμβωσης.

Το υπερηχογράφημα κοιλίας αποτελεί την αρχική εξέταση εκλογής γιατί είναι φθηνή, χωρίς ακτινοβολία και δεν απαιτεί τη χρήση σκιαγραφικού. Μειονεκτήματα της μεθόδου όπως η χαμηλή ευαισθησία (56%), η εξάρτηση από την εμπειρία του χειριστή και ο περιορισμός της απεικόνισης λόγω αεροπλήθειας του εντέρου, επιβάλλουν

περαιτέρω απεικονιστικό έλεγχο. Η αξονική τομογραφία με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού έχει 100% ευαισθησία και 99% ειδικότητα και η μαγνητική τομογραφία 92% και 100% αντίστοιχα, αλλά με μεγαλύτερο κόστος συγκριτικά με την πρώτη.<sup>(77)</sup>

### *Θεραπεία*

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί την κύρια θεραπευτική επιλογή. Η UFH και η βαρφαρίνη έχουν παραδοσιακά χρησιμοποιηθεί, ενώ δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση των DOACs στη θρόμβωση της ωοθηκικής φλέβας.<sup>(77)</sup>

Η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής παραμένει αμφιλεγόμενο ζήτημα. Στις περιπτώσεις που η θρόμβωση στην περίοδο της λοχείας εμφανίζεται σε μικρή πυελική φλέβα, η αντιθρομβωτική αγωγή χορηγείται για 2-3 εβδομάδες, ενώ εάν αφορά την ωοθηκική φλέβα συνιστάται να συνεχίζεται για 3-6 μήνες. Σε επέκταση της θρόμβωσης στη νεφρική ή την κάτω κοίλη φλέβα, ακολουθείται αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την πνευμονική εμβολή. Ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια πιθανόν να μη χρειάζονται αντιπηκτική αγωγή καθώς τα δεδομένα δείχνουν λύση του θρόμβου χωρίς επιπλοκές. Εκτεταμένη διερεύνηση για θρομβοφιλία δεν είναι απαραίτητη, αν η ωοθηκική φλέβα αποτελεί τη μοναδική θέση θρόμβωσης.<sup>(76)</sup>

Αντιβιοτική αγωγή χρησιμοποιείται εμπειρικά για θεραπεία ενδομητρίτιδας στην περίοδο της λοχείας, όταν η OVT παρουσιάζεται με πυρετό και κοιλιακό άλγος.

### **Θρόμβωση ραχιαίας φλέβας του πέους (νόσος του Mondor)**

Η νόσος του Mondor ή θρόμβωση της ραχιαίας φλέβας του πέους, αποτελεί σπάνια και συνήθως αυτοπεριοριζόμενη διαταραχή. Οι αναφερόμενες περιπτώσεις στη βιβλιογραφία αφορούν κυρίως τοπικούς θρόμβους.<sup>(78)</sup>

### *Αιτιολογία*

Η θρόμβωση της ραχιαίας φλέβας του πέους προκαλείται συνήθως από τραύμα, λοιμώξεις, χειρουργικές επεμβάσεις και έντονη σεξουαλική δραστηριότητα.<sup>(2)</sup>

### *Κλινική εικόνα*

Κλινικά ο ασθενής παρουσιάζει επώδυνη σκλήρυνση της ραχιαίας φλέβας του πέους, με συνοδό οίδημα και ευαισθησία στην ψηλάφηση. Το άλγος επιδεινώνεται με τη στύση του πέους.<sup>(79)</sup>

### *Διάγνωση*

Η διάγνωση τίθεται υπερηχογραφικά, με την απεικόνιση του θρόμβου και την απουσία ροής στη ραχιαία φλέβα του πέους.<sup>(79)</sup>

### *Θεραπεία*

Η νόσος του Mondor αυτοπεριορίζεται συνήθως σε 4-6 εβδομάδες, με το αγγείο να επανασηραγγοποιείται σε 9 εβδομάδες περίπου. Η θεραπεία περιλαμβάνει αποχή από τη σεξουαλική δραστηριότητα, αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τοπική αντιπηκτική αγωγή (τοπική ηπαρίνη). Θρομβεκτομή και αφαίρεση της φλέβας εκτελείται σε επίμονη συμπτωματολογία και απουσία ροής στη φλέβα μετά από 6 εβδομάδων συντηρητική αγωγή.<sup>(78)</sup>

## **Συζήτηση**

Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση σε ασυνήθεις θέσεις αποτελεί διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση, λόγω ετερογένειας των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου, περιορισμένων διαθέσιμων στοιχείων στη διεθνή βιβλιογραφία για την πρόγνωση της και έλλειψης μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών αξιολόγησης των διαφόρων θεραπευτικών επιλογών.

Στα αίτια των θρομβώσεων αυτών, συμπεριλαμβάνονται συστηματικές διαταραχές, όπως για παράδειγμα οι κακοήθειες, οι επίκτητες και κληρονομικές θρομβοφιλίες, αυτοάνοσα νοσήματα, η εγκυμοσύνη και διάφορα φάρμακα, καθώς επίσης τοπικούς παράγοντες κινδύνου που αντανακλούν την παθολογία του οργάνου από το οποίο προέρχονται. Οι λοιμώξεις, το τραύμα, ο καρκίνος και οι επεμβάσεις αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου θρόμβωσης για την κάθε αναφερόμενη θέση. Η θρόμβωση των φλεβών μιας συγκεκριμένης περιοχής εκδηλώνεται ενίοτε με τυπικά συμπτώματα και σημεία, ενώ άλλοτε η εικόνα δεν είναι ξεκάθαρη και χρειάζεται

υψηλή κλινική υποψία για τη σωστή διάγνωση και διαχείριση της θεραπευτικής προσέγγισης του ασθενούς.

Διαγνωστικά, ο υπερηχογραφικός έλεγχος αποτελεί τη συνήθη αρχική διαγνωστική διαδικασία στους περισσότερους ασθενείς, με εξαίρεση αυτούς με θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου και της αμφιβληστροειδικής φλέβας. Η περιορισμένη αξία του λόγω παχυσαρκίας, ασκτικής συλλογής, διάτασης του εντέρου με αέρα και εμπειρίας του χειριστή οδηγούν σε περαιτέρω έλεγχο με αξονική τομογραφία με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού. Η δυνατότητα προσθήκης πρωτοκόλλου φλεβογραφίας για την ακριβέστερη απεικόνιση του φλεβικού δικτύου, έχει ουσιαστικά αντικαταστήσει την κλασσική φλεβογραφία, η οποία αποτελεί μέθοδο επεμβατική, με μεγάλο κόστος η οποία απαιτεί εξειδίκευση του χειριστή. Μειονεκτήματα της αξονικής τομογραφίας αποτελούν η έκθεση στην ακτινοβολία και ο κίνδυνος νεφρικής βλάβης από το ιωδιούχο σκιαγραφικό. Η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται εναλλακτικά στις περιπτώσεις όπου η διάγνωση παραμένει ασαφής.

Η συσχέτιση των θρομβώσεων αυτών με υποκείμενες παθολογίες και συχνότερα με νεοπλασίες, τις καθιστά κλινικά σημαντικές και απαιτητικές όσον αφορά στη θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Σε αντίθεση με την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων και την πνευμονική εμβολή, στις φλεβικές θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις δεν υπάρχουν σαφώς καθορισμένες συστάσεις για το είδος και τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής. Συχνά αυτή απορρέει από τις κατευθυντήριες οδηγίες των συνήθων θρομβώσεων, οι οποίες έχουν εκδοθεί βασισμένες σε μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής των θρομβώσεων και η άμεση έναρξη χορήγησής της, εξατομικευμένη αναλόγως του θρομβωτικού και αιμορραγικού κινδύνου του ασθενούς, αποτελεί την αρχική επιλογή. Εξαίρεση αποτελούν η νόσος του Mondor, η οποία βελτιώνεται με συντηρητικά μέτρα και τοπική χρήση ηπαρίνης και η θρόμβωση της αμφιβληστροειδικής φλέβας, όπου στόχος της θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι η θεραπεία των επιπλοκών της και όχι η επαναγγείωση του ισχαιμικού αμφιβληστροειδούς. Έχει αναφερθεί βελτίωση της οπτικής οξύτητας σε ασθενείς με κεντρική θρόμβωση που έλαβαν LMWH, αλλά χρειάζονται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να υπάρξει σύσταση για τη χρήση της.

Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής είναι συνυφασμένη με μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης, βελτίωση της επανασηραγγοποίησης του θρόμβου, χαμηλότερο κίνδυνο



υποτροπής και μείωση των απώτερων επιπλοκών. Η διαστρωμάτωση του αιμορραγικού κινδύνου του ασθενούς, αναλόγως της υποκείμενης παθολογίας του, καθορίζει τη βέλτιστη δραστική ουσία και τη δοσολογία της αντιπηκτικής αγωγής. Ιδιαίτερα, στους ασθενείς με σπλαγγχνικές θρομβώσεις, ο ασκίτης και οι κίρσοι οισοφάγου, συνήθεις επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης, αποτελούν συχνούς επιβαρυντικούς παράγοντες που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο. Η ενδοσκοπήση του ανώτερου πεπτικού και η θεραπεία των κίρσων του οισοφάγου πριν από την έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Η θρομβόλυση, συστηματική ή τοπικά κατευθυνόμενη με καθετήρα, η θρομβεκτομή, χειρουργική ή διαδερμική και η αγγειοπλαστική με μπαλόνι ή τοποθέτηση stent, αναφέρονται στην πλειονότητα των θρομβώσεων ως εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποτροπιάζουσες θρομβώσεις, ή ασθενείς που δεν βελτιώνονται παρά τη χορήγηση επαρκούς αντιπηκτικής αγωγής. Οι επεμβατικές μέθοδοι μειονεκτούν ως προς το κόστος, απαιτούν εξειδικευμένη εμπειρία και δεν προσφέρονται για γενίκευση στην κλινική πρακτική.

Αναφορικά με τα DOACs, τα δεδομένα για τη χρήση τους στις φλεβικές θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις, παραμένουν περιορισμένα. Μία προοπτική μελέτη από τη Mayo Clinic<sup>(80)</sup>, αξιολόγησε τα αποτελέσματα της χορήγησης των αναστολέων του παράγοντα Χα, ειδικά του rivaroxaban και του apixaban, στη θεραπεία της θρόμβωσης της πυλαίας, των μεσεντέριων, των ηπατικών, της σπληνικής, της νεφρικής, των εγκεφαλικών και των ωθητικών φλεβών. Συγκεντρώθηκαν δεδομένα από το αρχείο της Mayo Thrombophilia Clinic από τον Μάρτιο 2013 έως το Φεβρουάριο 2017. Συγκρίθηκαν ασθενείς με τυπικές και άτυπες θρομβώσεις, καθώς και ασθενείς με άτυπες θρομβώσεις που έλαβαν DOACs ή enoxaparin. Καταληκτικά σημεία της μελέτης αποτέλεσαν η υποτροπή της θρόμβωσης, οι μείζονες και οι ελάσσονες αλλά κλινικά σημαντικές αιμορραγίες, καθώς επίσης και η επιβίωση. Τα ποσοστά υποτροπής της θρόμβωσης και οι αιμορραγικές επιπλοκές, δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων της μελέτης, ενώ η θνητότητα ήταν υψηλότερη στην ομάδα των ασθενών με ασυνήθη θέση θρόμβωσης σε σχέση με τους ασθενείς με τυπική θρόμβωση που έλαβαν DOACs. Σημειώνεται ότι όλοι οι ασθενείς με άτυπη θρόμβωση είχαν καρκίνο.

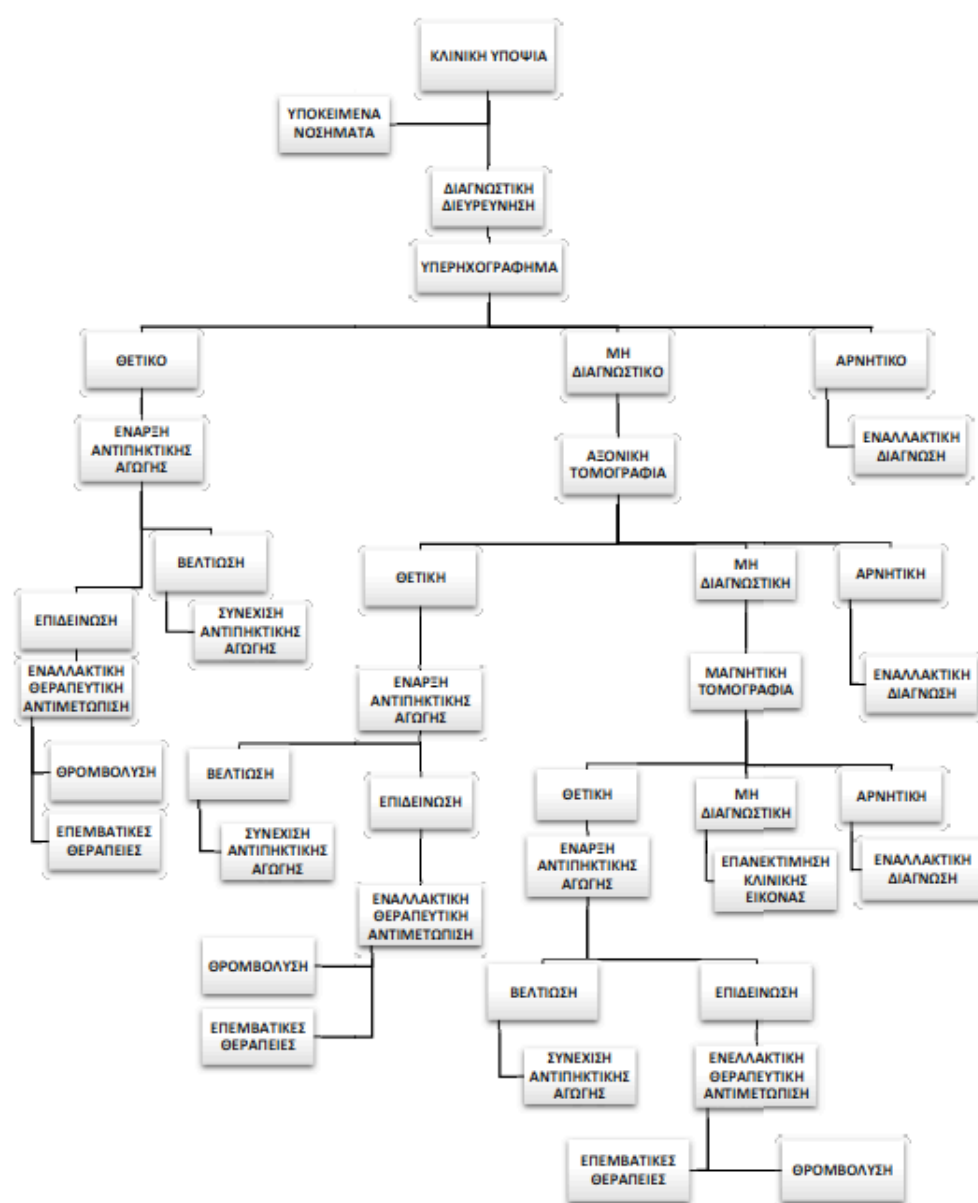
Ο μεταβολισμός των DOACs ο οποίος σχετίζεται με την ηπατική και τη νεφρική λειτουργία καθώς και η απορρόφησή τους που παρεμποδίζεται από τη μεσεντέριο

ισχαιμία, επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμάκων αυτών. Στη μελέτη αυτή δεν υπήρχαν ασθενείς με ηπατική ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή μεσεντέριο ισχαιμία και έτσι τα αποτελέσματά της, παρότι ενθαρρυντικά, δεν μπορούν να γενικευθούν. Χρειάζεται προσεκτική διαστρωμάτωση του αιμορραγικού και του θρομβωτικού κινδύνου του ασθενούς για την επιλογή της βέλτιστης δραστικής ουσίας που δύναται να χρησιμοποιηθεί.

*Πίνακας 9. Φλεβικές θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις. Αίτια – διάγνωση – θεραπεία.*

[illegible]

Στον παραπάνω πίνακα ομαδοποιούνται τα αίτια, οι διαγνωστικές μέθοδοι και οι θεραπευτικές επιλογές για κάθε θέση ασυνήθους φλεβικής θρόμβωσης ξεχωριστά. Η δημιουργία αλγόριθμου για τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των θρομβώσεων αυτών δεν είναι απόλυτα εφικτή, λόγω της ετερογένειάς τους. Η υψηλή κλινική υποψία ως πρωταρχικό σημείο αναφοράς, σε συνδυασμό με την υποκείμενη παθολογία του ασθενούς αποτελούν τα στοιχεία που θα οδηγήσουν στη διαγνωστική διερεύνηση της θρόμβωσης. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος και ακολούθως η αξονική ή μαγνητική τομογραφία, θα επιβεβαιώσουν ή θα αποκλείσουν τη διάγνωση και ακολουθεί η επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης αναλόγως του αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου του ασθενούς.



Εικόνα 3. Διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος ασυνήθων θρομβώσεων.

## Βιβλιογραφία

1. Μπούχλα Α, Γρουζή Ε, Κυριάκου Η, Λαδά Ε, Τραυλού Α, Παππά Β, et al. **Φλεβικές θρομβώσεις σε ασυνήθεις θέσεις. Η συμβολή του αιματολόγου.** Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. 2017;34:771-89.
2. Κοκόρη ΣΙ, Κυριάκου Η, Βαλσάμη Σ. **Σχέση θρομβοφιλίας και φλεβικής θρόμβωσης σε ασυνήθεις θέσεις.** Haema. 2014;5(1):54-67.
3. Tait C, Baglin T, Watson H, Laffan M, Makris M, Perry D, et al. **Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites.** Br J Haematol. 2012;159(1):28-38.
4. Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. **Diagnosis, Development, and Treatment of Portal Vein Thrombosis in Patients With and Without Cirrhosis.** Gastroenterology. 2019;156(6):1582-99.e1.
5. Gatt A, Riddell A, Calvaruso V, Tuddenham EG, Makris M, Burroughs AK. **Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy.** J Thromb Haemost. 2010;8(9):1994-2000.
6. Noronha Ferreira C, Seijo S, Plessier A, Silva-Junior G, Turon F, Rautou P-E, et al. **Natural history and management of esophagogastric varices in chronic noncirrhotic, nontumoral portal vein thrombosis.** Hepatology. 2016;63(5):1640-50.
7. **EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver.** J Hepatol. 2016;64(1):179-202.
8. Sherman CB, Behr S, Dodge JL, Roberts JP, Yao FY, Mehta N. **Distinguishing Tumor From Bland Portal Vein Thrombus in Liver Transplant Candidates With Hepatocellular Carcinoma: the A-VENA Criteria.** Liver Transpl. 2019;25(2):207-16.
9. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. **Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study.** Hepatology. 2010;51(1):210-8.
10. Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. **Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review.** Transplantation. 2012;94(11):1145-53.
11. Violi F, Corazza GR, Caldwell SH, Perticone F, Gatta A, Angelico M, et al. **Portal vein thrombosis relevance on liver cirrhosis: Italian Venous Thrombotic Events Registry.** Intern Emerg Med. 2016;11(8):1059-66.

12. Qi X, Guo X, Yoshida EM, Méndez-Sánchez N, De Stefano V, Tacke F, et al. ***Transient portal vein thrombosis in liver cirrhosis.*** BMC Med. 2018;16(1):83.
13. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A, et al. ***Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis.*** Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(7):776-83.
14. Cui SB, Shu RH, Yan SP, Wu H, Chen Y, Wang L, et al. ***Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B.*** Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(8):914-9.
15. Werner KT, Sando S, Carey EJ, Vargas HE, Byrne TJ, Douglas DD, et al. ***Portal vein thrombosis in patients with end stage liver disease awaiting liver transplantation: outcome of anticoagulation.*** Dig Dis Sci. 2013;58(6):1776-80.
16. Weinberg EM, Palecki J, Reddy KR. ***Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOACs) in Cirrhosis and Cirrhosis-Associated Portal Vein Thrombosis.*** Semin Liver Dis. 2019;39(2):195-208.
17. Harnik IG, Brandt LJ. ***Mesenteric venous thrombosis.*** Vasc Med. 2010;15(5):407-18.
18. Singal AK, Kamath PS, Tefferi A. ***Mesenteric venous thrombosis.*** Mayo Clin Proc. 2013;88(3):285-94.
19. Yang S, Fan X, Ding W, Liu B, Meng J, Wang K, et al. ***D-dimer as an early marker of severity in patients with acute superior mesenteric venous thrombosis.*** Medicine (Baltimore). 2014;93(29):e270.
20. Valeriani E, Riva N, Di Nisio M, Ageno W. ***Splanchnic Vein Thrombosis: Current Perspectives.*** Vasc Health Risk Manag. 2019;15:449-61.
21. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. ***Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.*** Chest. 2012;141(2 Suppl):e419S-e96S.
22. Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia DA, Lazo-Langner A, McBane RD, Paciaroni M. ***Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites.*** J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):129-43.
23. Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. ***Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses.*** Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(2):200-5.

24. Ageno W, Squizzato A, Togna A, Magistrali F, Mangini M, Fugazzola C, et al. ***Incidental diagnosis of a deep vein thrombosis in consecutive patients undergoing a computed tomography scan of the abdomen: a retrospective cohort study.*** Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012;10(1):158-60.
25. Bergqvist D, Svensson PJ. ***Treatment of mesenteric vein thrombosis.*** Semin Vasc Surg. 2010;23(1):65-8.
26. Sakorafas GH, Tsiotou AG. ***Splenic-vein thrombosis complicating chronic pancreatitis.*** Scand J Gastroenterol. 1999;34(12):1171-7.
27. Paramythiotis D, Papavramidis TS, Giavroglou K, Potsi S, Girtovitis F, Michalopoulos A, et al. ***Massive variceal bleeding secondary to splenic vein thrombosis successfully treated with splenic artery embolization: a case report.*** J Med Case Rep. 2010;4:139.
28. MacNicholas R, Olliff S, Elias E, Tripathi D. ***An update on the diagnosis and management of Budd-Chiari syndrome.*** Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;6(6):731-44.
29. Hernández-Gea V, De Gottardi A, Leebeek FWG, Rautou PE, Salem R, Garcia-Pagan JC. ***Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis.*** J Hepatol. 2019;71(1):175-99.
30. Copelan A, Remer EM, Sands M, Nghiem H, Kapoor B. ***Diagnosis and management of Budd Chiari syndrome: an update.*** Cardiovasc Intervent Radiol. 2015;38(1):1-12.
31. Hitawala AA, Gupta V. Budd Chiari Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
32. Sharma A, Keshava SN, Eapen A, Elias E, Eapen CE. ***An Update on the Management of Budd-Chiari Syndrome.*** Dig Dis Sci. 2020.
33. Ferro JM, Canhão P. ***Cerebral venous sinus thrombosis: update on diagnosis and management.*** Curr Cardiol Rep. 2014;16(9):523.
34. Piazza G. ***Cerebral venous thrombosis.*** Circulation. 2012;125(13):1704-9.
35. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. ***Cerebral Venous Thrombosis: an Update.*** Current Neurology and Neuroscience Reports. 2019;19(10):74.
36. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. ***Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a***

*statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association.* Stroke. 2011;42(4):1158-92.

37. Ferro JM, Boussier MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, et al. *European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology.* Eur J Neurol. 2017;24(10):1203-13.

38. Caprio F, Bernstein RA. *Duration of anticoagulation after cerebral venous sinus thrombosis.* Neurocrit Care. 2012;16(2):335-42.

39. Qiu Z, Sang H, Dai Q, Xu G. *Endovascular treatments for cerebral venous sinus thrombosis.* J Thromb Thrombolysis. 2015;40(3):353-62.

40. Viegas LD, Stolz E, Canhão P, Ferro JM. *Systemic thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: a systematic review.* Cerebrovasc Dis. 2014;37(1):43-50.

41. Sivaprasad S, Amoaku WM, Hykin P. The Royal College of Ophthalmologists *Guidelines on retinal vein occlusions: executive summary.* Eye (Lond). 2015;29(12):1633-8.

42. McAllister IL. *Central retinal vein occlusion: a review.* Clin Exp Ophthalmol. 2012;40(1):48-58.

43. Khayat M, Williams M, Lois N. *Ischemic retinal vein occlusion: characterizing the more severe spectrum of retinal vein occlusion.* Surv Ophthalmol. 2018;63(6):816-50.

44. Hagag AM, Gao SS, Jia Y, Huang D. *Optical coherence tomography angiography: Technical principles and clinical applications in ophthalmology.* Taiwan J Ophthalmol. 2017;7(3):115-29.

45. Lazo-Langner A, Hawel J, Ageno W, Kovacs MJ. *Low molecular weight heparin for the treatment of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized trials.* Haematologica. 2010;95(9):1587-93.

46. Kraaijpoel N, van Es N, Porreca E, Büller HR, Di Nisio M. *The diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis: A review of the literature.* Thromb Res. 2017;156:54-9.

47. Mustafa J, Asher I, Sthoeger Z. *Upper Extremity Deep Vein Thrombosis: Symptoms, Diagnosis, and Treatment.* Isr Med Assoc J. 2018;20(1):53-7.

48. Bosch FTM, Nisio MD, Büller HR, van Es N. *Diagnostic and Therapeutic Management of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis.* J Clin Med. 2020;9(7).



49. Grant JD, Stevens SM, Woller SC, Lee EW, Kee ST, Liu DM, et al. ***Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults.*** Thromb Haemost. 2012;108(6):1097-108.
50. Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, Perusat S, Nguon M, Degeilh M, et al. ***A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis.*** Thromb Haemost. 2008;99(1):202-7.
51. Merminod T, Pellicciotta S, Bounameaux H. ***Limited usefulness of D-dimer in suspected deep vein thrombosis of the upper extremities.*** Blood Coagul Fibrinolysis. 2006;17(3):225-6.
52. Sartori M, Migliaccio L, Favaretto E, Cini M, Legnani C, Palareti G, et al. ***D-dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis.*** Thromb Res. 2015;135(4):673-8.
53. Kleinjan A, Di Nisio M, Beyer-Westendorf J, Camporese G, Cosmi B, Ghirarduzzi A, et al. ***Safety and feasibility of a diagnostic algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and ultrasonography for suspected upper extremity deep venous thrombosis: a prospective management study.*** Ann Intern Med. 2014;160(7):451-7.
54. Carlon TA, Sudheendra D. ***Interventional Therapy for Upper Extremity Deep Vein Thrombosis.*** Semin Intervent Radiol. 2017;34(1):54-60.
55. Lavau-Denes S, Lacroix P, Maubon A, Preux PM, Genet D, Vénat-Bouvet L, et al. ***Prophylaxis of catheter-related deep vein thrombosis in cancer patients with low-dose warfarin, low molecular weight heparin, or control: a randomized, controlled, phase III study.*** Cancer Chemother Pharmacol. 2013;72(1):65-73.
56. Drakos P, Ford BC, Labropoulos N. ***A systematic review on internal jugular vein thrombosis and pulmonary embolism.*** J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020;8(4):662-6.
57. Lee Y, Siddiqui WJ. ***Internal Jugular Vein Thrombosis.*** StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
58. Girolami A, Treleani M, Bonamigo E, Tasinato V, Girolami B. ***Venous thrombosis in rare or unusual sites: a diagnostic challenge.*** Semin Thromb Hemost. 2014;40(1):81-7.

59. Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR, Kearney MR, Daughety MM, Hum J, et al. ***Venous thrombosis in unusual sites: A practical review for the hematologist.*** Eur J Haematol. 2019;102(1):53-62.
60. Seligson MT, Surowiec SM. ***Superior Vena Cava Syndrome.*** StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
61. Kalra M, Sen I, Gloviczki P. ***Endovenous and Operative Treatment of Superior Vena Cava Syndrome.*** Surg Clin North Am. 2018;98(2):321-35.
62. Zimmerman S, Davis M. ***Rapid Fire: Superior Vena Cava Syndrome.*** Emerg Med Clin North Am. 2018;36(3):577-84.
63. Liew YH, Ong SCL, Balasingam V. ***Isolated azygos vein thrombosis: a rare phenomenon.*** BMJ Case Rep. 2017;2017.
64. Sherif MM, Hall R, Schauer CK. ***Azygos vein thrombosis secondary to a peripherally inserted central catheter (PICC).*** J Vasc Access. 2015;16(4):e82-3.
65. Pradhan G, Shaheen K, Muoneke M, Altaqi B. ***Pulmonary Septic Emboli due to Azygos Vein Septic Thrombosis.*** Case Rep Med. 2013;2013:904057.
66. Alkhouli M, Morad M, Narins CR, Raza F, Bashir R. ***Inferior Vena Cava Thrombosis.*** JACC Cardiovasc Interv. 2016;9(7):629-43.
67. Teter K, Schrem E, Ranganath N, Adelman M, Berger J, Sussman R, et al. ***Presentation and Management of Inferior Vena Cava Thrombosis.*** Ann Vasc Surg. 2019;56:17-23.
68. Shi W, Dowell JD. ***Etiology and treatment of acute inferior vena cava thrombosis.*** Thromb Res. 2017;149:9-16.
69. Ashish K. Jain, Michael C. Soult, Scott A. Resnick, Kush Desai, Patricia Astleford, et al. ***Detecting iliac vein thrombosis with current protocols of lower extremity venous duplex ultrasound.*** Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2018;6(6):724-729.
70. Mazhar HR, Aeddula NR. Renal Vein Thrombosis. 2020 Dec 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. PMID: 30725656.
71. Sasaki Y, Shimabukuro A, Isegawa T, Tamori Y, Koshiishi T, Yonaha H. ***Renal vein thrombosis associated with oral contraception and smoking: a case report from Japan, with literature review.*** CEN Case Rep. 2014 May;3(1):100-105.
72. Ghaly P, Iliopoulos J, Ahmad M. ***Acute bilateral renal vein thrombosis diagnosis and management: a case report.*** J Surg Case Rep. 2020 Aug 14;2020(8):1-3

73. Lenz CJ, McBane RD, Cohoon KP, Janczak DT, Simmons BS, Saadiq RA, Mimier M, Casanegra AI, Daniels PR, Wysokinski WE. ***Testicular vein thrombosis: Incidence of recurrent venous thromboembolism and survival.*** Eur J Haematol. 2018 Jan;100(1):83-87.
74. Hussain JM, Al-Soudan NA, El-Nahas AR, Al-Jafar HA, Al-Shaiji TF, Al-Terki A. ***Right Testicular Infarction Secondary to Spontaneous Testicular Vein Thrombosis in a Child: Case Report and Literature Review.*** Urology. 2019 Aug;130:144-147.
75. Lenz CJ, Wysokinski WE, Henkin S, Cohoon KP, Casanegra A, Simmons BS, Saadiq RA, Daniels PR, Wysokinska EM, Bjarnason H, McBane RD. ***Ovarian Vein Thrombosis: Incidence of Recurrent Venous Thromboembolism and Survival.*** Obstet Gynecol. 2017 Nov;130(5):1127-1135.
76. Sharma P, Abdi S. ***Ovarian vein thrombosis.*** Clin Radiol. 2012 Sep;67(9):893-8.
77. Kodali N, Veytsman I, Martyr S, Lu K. ***Diagnosis and management of ovarian vein thrombosis in a healthy individual: a case report and a literature review.*** J Thromb Haemost. 2017 Feb;15(2):242-245.
78. Mukendi AM, Mahlobo F. ***Penile Mondor's disease: Clinical and sonographic images.*** Clin Case Rep. 2019 Oct 7;7(11):2283-2284.
79. Wild J, Wilson L, Bajaj M. ***Penile Mondor's disease- an understated entity.*** Urol Case Rep. 2020 Apr 2;31:101176.
80. Janczak DT, Mimier MK, McBane RD, Kamath PS, Simmons BS, Bott-Kitslaar DM, Lenz CJ, Vargas ER, Hodge DO, Wysokinski WE. ***Rivaroxaban and Apixaban for Initial Treatment of Acute Venous Thromboembolism of Atypical Location.*** Mayo Clin Proc. 2018 Jan;93(1):40-47. Epub 2017 Dec 6.